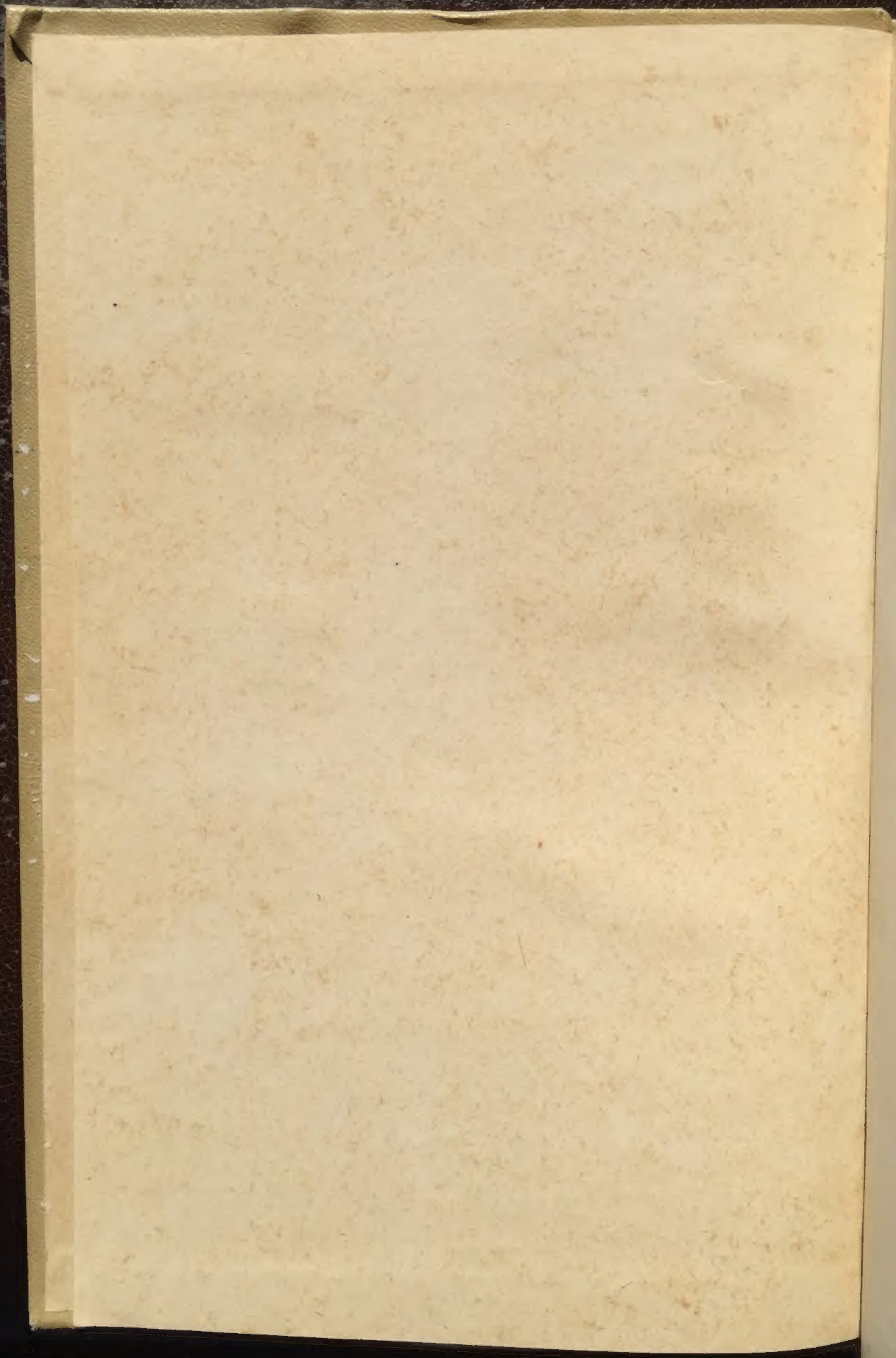
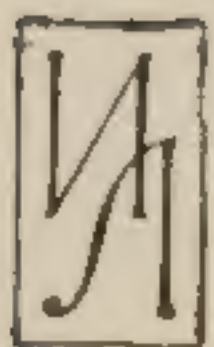


А.КАТРИЦКИЙ
ДЖЛАГОВСКАЯ

Х И М И Я

**ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ
СОЕДИНЕНИЙ**





HETEROCYCLIC CHEMISTRY

ALAN R. KATRITZKY

M. A., D. Phil., Ph. D., B. Sc., Fellow of Churchill College
and University Demonstrator in Chemistry, Cambridge; formerly Tutor and Lecturer
in Chemistry at Pembroke College, Oxford

AND

JEANNE M. LAGOWSKI

B. S., M. S., Ph. D., Postdoctoral Research Fellow,
University of Cambridge

WITH A FOREWORD BY
SIR ALEXANDER TODD, F. R. S.

LONDON : METHUEN & CO LTD
NEW YORK: JOHN WILEY & SONS INC

А. КАТРИЦКИЙ

В. В. Вильямс
25.12.64г.
П. Вильямс

ГЕТЕ

канд.

доктор

ИЗДАТЕ

А. КАТРИЦКИЙ, Дж. ЛАГОВСКАЯ

В. Шенк
25.12.64
г. Москва

ХИМИЯ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИИ

Перевод с английского

канд. хим. наук В. С. ВОЛОДИНОЙ

Под редакцией

доктора хим. наук проф. А. Н. КОСТА

ИЗДАТЕЛЬСТВО ИНОСТРАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Москва 1963

Книга представляет собой конспективное изложение основ химии гетероциклических соединений. Авторы впервые сделали попытку рассмотреть всю химию гетероциклов с единой точки зрения, опираясь на современные представления электронной теории.

В первых трех главах рассматриваются шестичленные гетероциклы, причем основное внимание уделено ароматизованным структурам. Следующие главы посвящены пятичленным циклам с одним гетероатомом — главным образом производным фурана и индола, и пятичленным циклам с несколькими гетероатомами. Более кратко рассмотрены трех-, четырех-, семи- и восьмизвенные системы, а также гетероциклические кольца, содержащие необычные гетероатомы.

Книга может быть использована как учебное пособие преподавателями, аспирантами и студентами химических вузов. Кроме того, она представляет большой интерес для сотрудников научно-исследовательских институтов, занимающихся вопросами химии гетероциклических соединений.

Редакция литературы по химии

ПРЕДИСЛОВИЕ

Книга профессора А. азотистых гетероциклических соединений, представляющая колоссальную опись соединений давно ациклических, но и кстающаяся лавина новыпытки химиков устано-нем многообразии. Толприняты систематическо свойства циклическихна большой объем иссгетероциклических соедиэтой области химии, ухимии почти не касал

Первая попытка та-рый еще в 1941 г. опу-тероциклам. К сожалев области химии гетеримел возможности дагоды, после завершенияорганической химии спозволяющие, хотя евносимые в органичесэтим за последние«Гетероциклическая [2], «Введение в химиОксфордского универских соединений» А.университет) и «Химкниг профессора Г.жением и своеобразнапечатаны сокращеннымилами, сокращеннымипредст

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие редактора русского издания	5
Литература	7
Предисловие редактора английского издания	9
Предисловие автора	11
Глава 1. Введение	13
Основные положения электронной теории в органической химии	14
Взаимосвязь между гетероциклическими и карбоциклическими	
ароматическими соединениями	15
Построение книги	17
Обозначения	18
Номенклатура	19
Литература	22
Глава 2. Шестичленные циклы с одним гетероатомом	23
Номенклатура и важнейшие соединения	23
Моноциклические соединения, содержащие атом азота	23
Бензопиридины	25
Другие конденсированные системы пиридина	27
Моноциклические системы, содержащие атом кислорода	28
Монобензпироны и соли пирилия	29
Дибензпироны и соли дибензпирилия	31
Синтезы циклов	32
Замыкание циклов, не включающее образования углерод-угле-	
родной связи	34
Из пентен-2-дионов-1,5	34
Из пентантрионов-1,3,5	38
Из пентандионов-1,5	39
Из других 1,5-дизамещенных пентанов	41
Расширение цикла в циклопентанонах	41

Замыкание цикла с образованием углерод-углеродной связи	41
Образование связи C_3-C_4 при реакции карбонильной группы с бензольным кольцом	41
Другие методы образования C_3-C_4 -связи	44
Образование C_2-C_3 -связи	45
Синтезы с помощью реакции Дильса—Альдера	46
Пиролитические методы	46
Реакции ароматических колец	46
Общий обзор реакционной способности	46
Пиридины	46
Катионы пиридиния, пирилия и тиапирилия	48
Пиридоны, пироны и тиапироны	49
N-Окиси и N-амины	51
Влияние заместителей	52
Электрофильная атака на атом азота пиридина	54
Протонные кислоты	54
Ионы металлов	55
Активные галогениды и родственные соединения	56
Галогены	57
Реакции типа реакции Михаэля	57
Надкислоты	57
Сульфоназиды	57
Другие кислоты Льюиса	58
Электрофильная атака на углеродные атомы кольца	58
Нитрование	58
Сульфирование	58
Галогенирование	59
Меркурирование	59
Нитрозирование, азосочетание и реакции с альдегидами	59
Окисление	60
Нуклеофильная атака на углеродные атомы кольца	60
Гидроксильный ион	60
Алкоксильные ионы	63
Амины и амидные ионы	64
Сульфидные ионы	65
Хлорид-ионы	65
Металлоорганические соединения	66
Активированные метильные и метиленовые соединения	67
Ангидрооснования	68
Нитрильные ионы	69
Восстановление	69
Атаки свободных радикалов на углеродные атомы кольца	70
Атомы галогенов	70
Арильные радикалы	70
Алкильные радикалы	70

Реакции димеризации	70
Другие реакции	71
Отщепление протона от атома азота кольца	71
Каталитическое гидрирование	71
Другие реакции	73
Реакции заместителей, связанных с ароматическими кольцами	73
Заместители у атома углерода	73
Общие положения	73
Влияние одного заместителя на реакционную способность другого	75
Реакции заместителей, не связанных непосредственно с гетероциклическим кольцом	76
Конденсированные бензольные кольца	76
Арильные группы	78
Алкильные группы	79
Атомы галогенов	85
Нитрогруппы	87
Алкокси- и ацилоксигруппы	88
Гидроксильные группы	88
Пиридоны, пироны и тиапироны	91
Амино-, имино- и ациламиногруппы	93
Гидразинные группы	97
Меркапто- и тиокарбонильные группы	98
Сульфокислоты	98
Карбоновые кислоты	98
Альдегиды и кетоны	101
Винильные и этильные группы	101
Металлопроизводные	101
Замыкание цикла между двумя заместителями или между заместителями и углеродным атомом цикла, а также заместителем и атомом азота	101
Замещение у атома азота гетероциклического кольца	103
Перегруппировки	103
Отщепление заместителей у атома азота	104
Отщепление протона от заместителей у азота	105
Реакции заместителей у атома азота с электрофильными агентами	105
Другие реакции	106
Методы синтеза различных производных пиридина	106
Реакции неароматических гетероциклических соединений	108
Дигидропроизводные	109
Таутомерия	109
Ароматизация	110
Другие реакции	110

Тетра- и гексагидропроизводные	111
Ароматизация	111
Размыкание цикла	111
Другие реакции	112
Стереохимия	112
Литература	113
Глава 3. Шестичленные циклы с двумя и более гетероатомами	115
Номенклатура и важнейшие соединения	115
Диазины	115
Бенздиазины	118
Другие конденсированные диазины	118
Триазины и тетразины	119
Оксазины и тиазины	119
Соединения, содержащие более одного гетероатома кисло- рода или серы	120
Синтезы колец	120
Гетероатомы в положении 1,2	121
Методы с использованием гидразина, гидроксилamina или перекиси водорода	121
Другие методы	123
Гетероатомы в положении 1,3	123
Тип $C-C-C+Z-C-Z$	124
Тип $C-C-C-Z+C-Z$	124
Тип $Z-C-C-C-Z+C$	126
Тип $C-C-C-Z-C+Z$	126
Гетероатомы в положении 1,4	126
Тип $Z-C-C-Z+C-C$	127
Тип $C-C-Z+C-C-Z$	129
Тип $C-C-Z-C-C+Z$	130
Тип $C-C-Z+C-C+Z$	130
Тип $C-C-Z-C-C-Z$	130
Соединения, содержащие три или четыре гетероатома	130
Гетероатомы в 1,2,3-положении	130
Гетероатомы в 1,2,4-положении	131
Гетероатомы в 1,3,5-положении	131
Тетразины	131
Реакции ароматических колец	132
Электрофильная атака на атомы азота кольца	133
Электрофильная атака на углеродные атомы кольца	133
Нуклеофильная атака на углеродные атомы кольца	134
Реакции заместителей в ароматических кольцах	136
Конденсированные бензольные кольца	137

Арильные
Алкилы
Атомы
Нитро-
Гидрокс
Аминогр
Группы,
Карбоно
Реакции не
Реакции
Аромати
Другие

Литература

Глава 4. Пятичлен

Номенклату
Аромати
Неарома
2,3-Бенз
3,4-Бенз
Дибензо
Другие
Синтезы из
Образов
Образов
Другие
Образов
Одновр
Реакции ар
Общие
Реакции
Легкос
Ориент
Нитров
Сульфид
Галоген
Ацилир
Алкили
Реакци
Реакци
Ионы
Нитроз
Меркур

Арильные группы	138
Алкильные группы	139
Атомы галогенов	139
Нитро- и нитрозогруппы	140
Гидроксильные, алкоксильные и карбонильные группы	140
Аминогруппы	141
Группы, содержащие атом серы	142
Карбоновые кислоты, альдегиды и кетоны	142
Реакции неароматических соединений	142
Реакции, включающие возвращение к типовой структуре	144
Ароматизация	144
Другие реакции	144
Литература	145
Глава 4. Пятичленные кольца с одним гетероатомом	146
Номенклатура и важнейшие соединения	146
Ароматические моноциклические соединения	146
Неароматические моноциклические соединения	148
2,3-Бензопроизводные	150
3,4-Бензопроизводные	152
Дибензопроизводные	153
Другие соединения с конденсированными кольцами	153
Синтезы из ациклических соединений	153
Образование только C—Z-связи	155
Образование C ₃ —C ₄ -связи	159
Другие синтезы с образованием C ₃ —C ₄ -связи	162
Образование C ₂ —C ₃ -связи	163
Одновременное образование C ₂ —C ₃ - и C ₄ —C ₅ -связей	164
Реакции ароматического ядра	164
Общие положения	164
Реакции с электрофильными агентами	166
Легкость реакции	166
Ориентация	167
Нитрование	167
Сульфирование	168
Галогенирование	168
Ацилирование	169
Алкилирование	170
Реакции с альдегидами и кетонами	171
Реакция Манниха	174
Ионы диазония	174
Нитрозирование	174
Меркурирование	175

Реакции с кислотами	175
Окисление	177
Другие реакции ароматических колец	179
Реакции с отщеплением протона в пирролах	179
Каталитическое и химическое восстановление	181
Другие реакции с нуклеофильными агентами	182
Реакции свободных радикалов	183
Реакция Дильса — Альдера	184
Реакции заместителей, находящихся в ароматических кольцах	184
Соединения с конденсированными бензольными кольцами	184
Алкильные группы	187
Атомы галогенов в ядре	187
Нитрогруппы	188
Нитрозогруппы	189
Сульфокислотные группы	189
Ртутные соединения	190
Галогено-, окси- и аминотетильные группы	190
Карбоновые кислоты	192
Альдегиды и кетоны	193
Винильные группы	193
N-Замещенные пирролы	194
Реакции окси- и аминопроизводных и родственных им соединений	195
Реакции оксисоединений	198
Реакции анионов	199
Реакции карбонильных соединений	200
Восстановление карбонильных и гидроксильных соединений	203
Другие реакции кольца	204
Амино- и иминосоединения	206
Тиокарбонильные соединения	207
Реакции других неароматических соединений	207
Пирроленины и индоленины	207
Тиофенсульфоны	208
Дигидросоединения	209
Тетрагидросоединения	210
Литература	210
Глава 5. Пятичленные циклы, содержащие два и более гетероатомов	212
Номенклатура и важнейшие соединения	212
Моноциклические соединения, содержащие в качестве гетероатомов только азот	212
Моноциклические соединения, содержащие гетероатомы азота и кислорода или серы	213
Моноциклические производные, содержащие в качестве гетероатома только кислород или серу	214

Полициклические производные	215
Синтезы колец	216
Гетероатомы в положении 1,2	216
Образование 1,5- и 2,3-связей	217
Образование 2,3- или 1,5-связи	218
Образование 1,5- и 3,4-связей	218
Гетероатомы в положении 1,3	219
Образование 1,5- и 3,4-связей	220
Образование 1,5- и 2,3-связей	220
Образование 1,2- и (или) 2,3-связей	220
Соединения, содержащие три и более гетероатомов	223
Гетероатомы в 1,2,3-положении	223
Гетероатомы в 1,2,4-положении	224
Гетероатомы в 1,2,3,4-положении	225
Гетероатомы в 1,2,3,4,5-положении	225
Реакции ароматических колец	225
Электрофильная атака на азотный атом кольца, связанный двойными связями	226
Протонные кислоты	227
Ионы металлов	227
Алкилгалогениды и родственные соединения	227
Ацилгалогениды	228
Другие реакции	228
Электрофильная атака на углеродные атомы кольца	229
Легкость реакции	229
Ориентация	230
Влияние заместителей	230
Нитрование и сульфирование	231
Галогенирование	231
Меркурирование	232
Алкилирование	232
Ацилирование	233
Альдегиды и кетоны	233
Азотистая кислота и нитрозосоединения	233
Соли диазония	233
Окисление	234
Нуклеофильная атака на углеродные атомы кольца	234
Гидроксильные и алкоксильные ионы	234
Амины	235
Восстановление	236
Перегруппировки	236
Другие реакции	237
Другие реакции ароматических колец	237
Нуклеофильные атаки на NH-группы кольца	237
Реакции свободных радикалов	237

Отщепление азота	238
Реакции заместителей, связанных с ароматическим кольцом	238
Заместители у углеродного атома	238
Конденсированные бензольные кольца	239
Арильные группы	239
Алкильные группы	240
Атомы галогенов	241
Нитрогруппы	242
Гидроксильные группы	242
Аминогруппы	244
Меркаптогруппы	244
Сульфогруппы	245
Карбоксильные и другие группы	245
Заместители при атоме азота кольца	245
Реакции неароматических соединений	246
Дигидросоединения	247
Реакции тетрагидросоединений	247
Неароматические производные азолонов	247
Литература	248
Глава 6. Гетероциклические соединения с тремя, четырьмя, семью и более членами	249
Трехчленные кольца с одним гетероатомом	249
Получение	250
Реакции	250
Трехчленные циклы, содержащие два гетероатома	252
Четырехчленные кольца, содержащие один гетероатом	252
Получение	253
Реакции	253
Четырехчленные циклы, содержащие два гетероатома	254
Циклы с семью и более членами	254
Семичленные циклы	256
Восьмичленные циклы	257
Литература	258
Глава 7. Гетероциклические кольца, содержащие кроме азота, кислорода и серы другие элементы	259
Водород	259
Соединения металлов	259
Борорганические соединения	260
Кремний-, германий- и оловоорганические соединения	262
Соединения фосфора, мышьяка, сурьмы и висмута	262
Соединения селена и теллура	264
Соединения галогенов	265
Литература	265

Глава 8. Физические свойства	266
Температуры плавления и кипения некоторых гетероциклических соединений	267
Показатель преломления, удельный вес и вязкость	268
Дипольные моменты	268
Значения pK_a	268
Ультрафиолетовые спектры	269
Инфракрасные спектры	270
Литература по химии гетероциклических соединений	271
Литература	272

ПРЕДИСЛОВИЕ РЕДАКТОРА РУССКОГО ИЗДАНИЯ

Книга профессора Аллана Катрицкого — специалиста по химии азотистых гетероциклов, особенно по таутомерии в гетероциклических соединениях, — явление необычное. Все расширяющаяся колоссальная область химии гетероциклов по числу известных соединений давно уже значительно превзошла химию не только ациклических, но и карбоциклических соединений. Однако нарастающая лавина новых синтезируемых веществ затрудняет попытки химиков установить закономерности, выявить общее в крайнем многообразии. Только за последние два десятилетия были приняты систематические поиски общих законов, характеризующих свойства циклических систем с гетероатомами. Поэтому, несмотря на большой объем исследований, проводимых в области химии гетероциклических соединений, и большую практическую значимость этой области химии, учебники и учебные пособия по органической химии почти не касались гетероциклических соединений.

Первая попытка такого рода принадлежит Ю. Габелю [1], который еще в 1941 г. опубликовал небольшую книгу, посвященную гетероциклам. К сожалению, в то время теоретические представления в области химии гетероциклов были настолько слабы, что автор не имел возможности дать материал на общей основе. За последние годы, после завершения ряда исследований в области физической и органической химии сформировались теоретические представления, позволяющие, хотя еще в самой общей форме, понять особенности, вносимые в органическую химию гетероатомами. Именно в связи с этим за последние несколько лет вышли в свет такие книги, как «Гетероциклическая химия» австралийского ученого А. Альберта [2], «Введение в химию гетероциклических соединений» профессора Оксфордского университета Р. Ачесона [3], «Химия гетероциклических соединений» А. Катрицкого и Дж. Лаговской (Кембриджский университет) и «Химия гетероциклических соединений» австралийского профессора Г. Бэджера (издано в США) [4]. Среди этих книг работа Катрицкого и Лаговской выделяется необычным изложением и своеобразной трактовкой материала. Авторы в сущности напечатали конспект, заменив чуть ли не половину текста формулами, сокращенными обозначениями. Для желающих получить более широкое представление о данном классе гетероциклических

соединений в конце книги приведен список монографий и обзорных статей. В русском переводе этот список значительно пополнен более новыми работами и обзорами, опубликованными на русском языке. (Дополнения к списку литературы сделала канд. хим. наук Г. А. Голубева.) Наряду с этим авторы книги приводят ссылки даже на старые издания по вопросам применения электронных представлений в органической химии. Этот список включают издания только на английском языке; он в значительной мере устарел, поэтому при переводе был опущен, так как непосредственно к теме книги не относится.

В отдельных случаях для работ, опубликованных после 1955 г., авторы дают ссылки на журналы. Такого рода ссылки можно было бы пополнить новыми работами, но мы сделали это только в нескольких случаях, чтобы не нарушить основную идею авторов — дать краткое пособие.

Следует помнить, что такого рода ссылки — это довольно случайно подобранные иллюстрации новинок. Катрицкий подбирал их преимущественно из англо-американских журналов (для удобства английских читателей). Эти иллюстративные ссылки ни в коей мере не отражают лидирующую роль той или иной научной школы, и автор даже счел ненужным указание авторов. В русском переводе мы проставили эти фамилии, так как без этого даже случайно подобранные ссылки теряют ценность, особенно если оригинал журнала оказывается для читателя мало доступным.

Катрицкий и Лаговская, желая подчеркнуть типичные особенности гетероциклических соединений, начинают изложение с шестичленных гетероциклов, обобщая реакции гетероциклизации, с общих позиций объясняя реакции замещения у сходных структур. В соответствии с этим пятизвенные гетероциклы рассматриваются позже, а нетипичным системам, например гидрированным гетероциклам, приближающимся к ациклическому ряду, или аномально напряженным структурам с трех- или четырехзвенными циклами уделено немного внимания: Главное — это ароматические системы в гетероциклическом ряду. При редактировании русского текста мы сделали незначительные купюры в тех местах, где авторы использовали формальные представления теории резонанса, но сохранили весь основной стержень теоретических представлений, базирующихся на современной электронной теории органической химии.

По нашему мнению, эта книга охватывает не все необходимое для общего представления о данной области. Почти не охвачена важная область стереохимии гидрированных гетероциклов, следовало дать хотя бы краткие сведения о генезисе и метаболизме важнейших гетероциклических систем. В химии пиридина даже не упомянуто имя А. Е. Чичибабина, хотя его реакция аминирования является классическим примером нуклеофильного замещения в гетероциклическом ряду, а синтезы пиридиновых оснований по его ме-

тод. Изв.
химические расч.
превращения
область

Важ. труд
к. е. н.

Рийн). Н. Т.
ных веществах, и

точно указать их прак
суд. практик.

достоинств
но, мы заменили
отдельные неточности

Несмотря на
м. и об. общенн. Оча
том исследователю
гетероциклических соед.

1. Габель Ю. О. Гет.
2. Allert A. Heterocycl.

The Arlone Press 1959
3. Acheson R. An Int.
New York, 1959

4. Badger G. The Cl

тому давно освоены промышленностью. Остались незамеченными интересные работы голландца Феркаде по индолам, нет немецких работ по превращению фурановых соединений в производные муконовой кислоты, необходимо было дать больше сведений об азотистых основаниях, выделенных из нефти и каменноугольного дегтя, и др.

Ввиду предельной сжатости материала читатель не найдет в этой книге сравнительно сложных структур (так, из конденсированных структур с двумя гетероатомами упоминаются только пурины). Не дается описания гетероциклов, находящихся в природных веществах, и только для некоторых взятых на выбор структур кратко указано их практическое значение. Авторы в качестве примеров практически важных веществ в ряде случаев использовали лекарственные препараты. В тех случаях, когда это было возможно, мы заменили английские названия русскими. Были выправлены отдельные неточности оригинала.

Несмотря на ряд недостатков, книга эта содержит много свежих обобщений. Она не заменяет учебник, но будет полезна молодому исследователю и опытному химику, интересующимся химией гетероциклических соединений.

А. Кост

ЛИТЕРАТУРА

1. Габель Ю. О., Гетероциклические соединения, Госхимиздат, 1941 г.
2. Albert A., Heterocyclic Chemistry (an Introduction), University of London, The Athlone Press, 1959.
3. Acheson R., An Introduction to the Chemistry of Heterocyclic Compounds, New York, 1960.
4. Badger G., The Chemistry of Heterocyclic Compounds, New York, 1961.

1-1-23

α

4 13 7 7

7 8 - 7

14

1918

2

10

10

37

11

17

1

1875

11

11

1

1

18

1

1

21
45

1

ПРЕДИСЛОВИЕ РЕДАКТОРА АНГЛИЙСКОГО ИЗДАНИЯ

Среди традиционно сложившихся разделов органической химии химия гетероциклических соединений является, по всей вероятности, самым большим разделом. Значение этой области чисто научной и прикладной точек зрения растет с каждым годом. Несмотря на это количество учебников, написанных на эту тему для студентов, невелико, причем в некоторых из них предмет излагается недостаточно глубоко.

Даже в настоящее время химию гетероциклических соединений очень часто начинают изучать лишь на старших курсах; преподавание нередко представляет собой запутанное изложение довольно несвязанных фактов. Это объясняется многими причинами, в том числе давней практической важностью некоторых соединений, например, соединений групп пиридина и индола. Этим соединениям придавалось слишком большое значение в системе преподавания этого раздела химии, и на гетероциклические соединения было принято смотреть просто как на приложение к химии ароматических соединений.

Стройная система изучения химии гетероциклических соединений должна основываться на рассмотрении всех этих соединений с точки зрения электронной теории, общепринятой в настоящее время в химии алифатических и ароматических соединений. На этом подходе и базируется книга Катрицкого.

Автор предназначает свою книгу в основном для самостоятельного изучения обширного материала студентами старших курсов; он строит свой курс, логически подчеркивая основное, и добивается сжатого, но полного изложения химии гетероциклических соединений различных типов.

На мой взгляд, эта задача решена автором вполне успешно; книга должна оказаться не только ценным пособием для проведения научных исследований студентами, но и полезным дополнением к научной трактовке предмета. Я желаю успеха этой книге и верю, что она во многом будет противостоять тем взглядам, согласно которым химия гетероциклических соединений считается устаревшим разделом химии, и поможет пробудить у студентов интерес к этой области.

A. Todd

Кембридж,
сентябрь 1959 г.

[illegible]

KUNEN.

Моей целью было

бы оказаться полезным

чинающим научным

ЭНИ ПЛЗВ КНИГИ И ОПР

ное написание конкрет

Становилось очевидным

зряд ли будет закончен

ГОВСКОЙ ОКАЗАЛАСЬ ВОСК

1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20. 21. 22. 23. 24. 25. 26. 27. 28. 29. 30. 31. 32. 33. 34. 35. 36. 37. 38. 39. 40. 41. 42. 43. 44. 45. 46. 47. 48. 49. 50. 51. 52. 53. 54. 55. 56. 57. 58. 59. 60. 61. 62. 63. 64. 65. 66. 67. 68. 69. 70. 71. 72. 73. 74. 75. 76. 77. 78. 79. 80. 81. 82. 83. 84. 85. 86. 87. 88. 89. 90. 91. 92. 93. 94. 95. 96. 97. 98. 99. 100. 101. 102. 103. 104. 105. 106. 107. 108. 109. 110. 111. 112. 113. 114. 115. 116. 117. 118. 119. 120. 121. 122. 123. 124. 125. 126. 127. 128. 129. 130. 131. 132. 133. 134. 135. 136. 137. 138. 139. 140. 141. 142. 143. 144. 145. 146. 147. 148. 149. 150. 151. 152. 153. 154. 155. 156. 157. 158. 159. 160. 161. 162. 163. 164. 165. 166. 167. 168. 169. 170. 171. 172. 173. 174. 175. 176. 177. 178. 179. 180. 181. 182. 183. 184. 185. 186. 187. 188. 189. 190. 191. 192. 193. 194. 195. 196. 197. 198. 199. 200. 201. 202. 203. 204. 205. 206. 207. 208. 209. 210. 211. 212. 213. 214. 215. 216. 217. 218. 219. 220. 221. 222. 223. 224. 225. 226. 227. 228. 229. 230. 231. 232. 233. 234. 235. 236. 237. 238. 239. 240. 241. 242. 243. 244. 245. 246. 247. 248. 249. 250. 251. 252. 253. 254. 255. 256. 257. 258. 259. 260. 261. 262. 263. 264. 265. 266. 267. 268. 269. 270. 271. 272. 273. 274. 275. 276. 277. 278. 279. 280. 281. 282. 283. 284. 285. 286. 287. 288. 289. 290. 291. 292. 293. 294. 295. 296. 297. 298. 299. 300. 301. 302. 303. 304. 305. 306. 307. 308. 309. 310. 311. 312. 313. 314. 315. 316. 317. 318. 319. 320. 321. 322. 323. 324. 325. 326. 327. 328. 329. 330. 331. 332. 333. 334. 335. 336. 337. 338. 339. 340. 341. 342. 343. 344. 345. 346. 347. 348. 349. 350. 351. 352. 353. 354. 355. 356. 357. 358. 359. 360. 361. 362. 363. 364. 365. 366. 367. 368. 369. 370. 371. 372. 373. 374. 375. 376. 377. 378. 379. 380. 381. 382. 383. 384. 385. 386. 387. 388. 389. 390. 391. 392. 393. 394. 395. 396. 397. 398. 399. 400. 401. 402. 403. 404. 405. 406. 407. 408. 409. 410. 411. 412. 413. 414. 415. 416. 417. 418. 419. 420. 421. 422. 423. 424. 425. 426. 427. 428. 429. 430. 431. 432. 433. 434. 435. 436. 437. 438. 439. 440. 441. 442. 443. 444. 445. 446. 447. 448. 449. 450. 451. 452. 453. 454. 455. 456. 457. 458. 459. 460. 461. 462. 463. 464. 465. 466. 467. 468. 469. 470. 471. 472. 473. 474. 475. 476. 477. 478. 479. 480. 481. 482. 483. 484. 485. 486. 487. 488. 489. 490. 491. 492. 493. 494. 495. 496. 497. 498. 499. 500. 501. 502. 503. 504. 505. 506. 507. 508. 509. 510. 511. 512. 513. 514. 515. 516. 517. 518. 519. 520. 521. 522. 523. 524. 525. 526. 527. 528. 529. 530. 531. 532. 533. 534. 535. 536. 537. 538. 539. 540. 541. 542. 543. 544. 545. 546. 547. 548. 549. 550. 551. 552. 553. 554. 555. 556. 557. 558. 559. 560. 561. 562. 563. 564. 565. 566. 567. 568. 569. 570. 571. 572. 573. 574. 575. 576. 577. 578. 579. 580. 581. 582. 583. 584. 585. 586. 587. 588. 589. 590. 591. 592. 593. 594. 595. 596. 597. 598. 599. 600. 601. 602. 603. 604. 605. 606. 607. 608. 609. 610. 611. 612. 613. 614. 615. 616. 617. 618. 619. 620. 621. 622. 623. 624. 625. 626. 627. 628. 629. 630. 631. 632. 633. 634. 635. 636. 637. 638. 639. 640. 641. 642. 643. 644. 645. 646. 647. 648. 649. 650. 651. 652. 653. 654. 655. 656. 657. 658. 659. 660. 661. 662. 663. 664. 665. 666. 667. 668. 669. 670. 671. 672. 673. 674. 675. 676. 677. 678. 679. 680. 681. 682. 683. 684. 685. 686. 687. 688. 689. 690. 691. 692. 693. 694. 695. 696. 697. 698. 699. 700. 701. 702. 703. 704. 705. 706. 707. 708. 709. 710. 711. 712. 713. 714. 715. 716. 717. 718. 719. 720. 721. 722. 723. 724. 725. 726. 727. 728. 729. 730. 731. 732. 733. 734. 735. 736. 737. 738. 739. 740. 741. 742. 743. 744. 745. 746. 747. 748. 749. 750. 751. 752. 753. 754. 755. 756. 757. 758. 759. 760. 761. 762. 763. 764. 765. 766. 767. 768. 769. 770. 771. 772. 773. 774. 775. 776. 777. 778. 779. 780. 781. 782. 783. 784. 785. 786. 787. 788. 789. 790. 791. 792. 793. 794. 795. 796. 797. 798. 799. 800. 801. 802. 803. 804. 805. 806. 807. 808. 809. 810. 811. 812. 813. 814. 815. 816. 817. 818. 819. 820. 821. 822. 823. 824. 825. 826. 827. 828. 829. 830. 831. 832. 833. 834. 835. 836. 837. 838. 839. 840. 84

LIP M., 1917

[faint handwritten notes]

... ..

1115

2111

1875

[Faint handwritten notes]

14. 11. 1914

...

177

1921

... ..

1. The first part of the paper is devoted to a review of the literature on the topic of the paper. It starts with a general introduction to the topic and then goes on to discuss the various aspects of the problem. The second part of the paper is devoted to a detailed analysis of the data. It starts with a description of the data and then goes on to discuss the various aspects of the problem. The third part of the paper is devoted to a discussion of the results. It starts with a summary of the results and then goes on to discuss the various aspects of the problem. The fourth part of the paper is devoted to a conclusion. It starts with a summary of the results and then goes on to discuss the various aspects of the problem.

1871

do

...the ...

Dec 11

... ..

... ..

ПРЕДИСЛОВИЕ АВТОРА

Многие преподаватели органической химии чувствуют необходимость рациональной переработки материала химии гетероциклических соединений с точки зрения электронной теории, которая оказалась такой полезной в химии алифатических и ароматических соединений. В 1957 г. при поддержке проф. Е. Джонса и других коллег я начал работу, которая привела к созданию настоящей книги.

Моей целью было составить учебное пособие, которое могло бы оказаться полезным как студентам старших курсов, так и начинающим научным сотрудникам. К июлю 1958 г. был готов общий план книги и определились основные идеи, но непосредственное написание конкретного материала продвигалось медленно. Становилось очевидным, что книга из-за множества других работ вряд ли будет закончена в нужный срок. Помощь д-ра Дж. Лавговской оказалась весьма своевременной, и книга была закончена в сотрудничестве с ней.

Автор многим обязан сэру А. Тодду, члену Английского королевского общества, за его постоянную поддержку, прочтение рукописи и ценные замечания. Я считаю себя также в долгу перед многими из своих коллег за прочтение отдельных частей рукописи и различные советы. Особенно большую помощь оказали д-р Д. М. Браун и д-р П. Сайкс, а также А. П. Амблер, А. Дж. Боултон, Р. Джонс и Р. А. Джонс. Однако вся ответственность за то, как были использованы полученные советы в книге, а также за ошибки и неправильные объяснения, оставшиеся неисправленными в учебнике, лежит на мне. Кроме того, автор любого учебника по химии всегда находится в долгу перед многими исследователями, выполнившими экспериментальные работы, положенные в основу книги.

К сожалению, в сжатом учебнике невозможно отдать должное работе каждого ученого, так что картина получается до некоторой степени неполной. Поэтому решено было упоминать только имена исследователей, присвоенные общеизвестным реакциям, а также авторов и редакторов цитируемых монографий. При составлении учебника постоянно приходилось использовать монографии и обзоры; наиболее важные из них указаны в списке литературы.

А. Катрицкий

Кембридж,
февраль 1959 г.

Химия гетероциклических соединений — ретическое и при этом химии, поэтому в колец, даются эти кроме того, образ соединения.

Цель книги — теплоциклических связь между металлических систем. Дадения надежного ческая память. Хичина, как химия понимание факто чтобы понять химичать некоторые ароматических книги. В этой ки теории, поэтому

Студенты ста с внимательного и 4, в которых и членов ко. Вла ити серы. Сослв пределы мате учета относитель тся должно быт пути

Глава 1

ВВЕДЕНИЕ

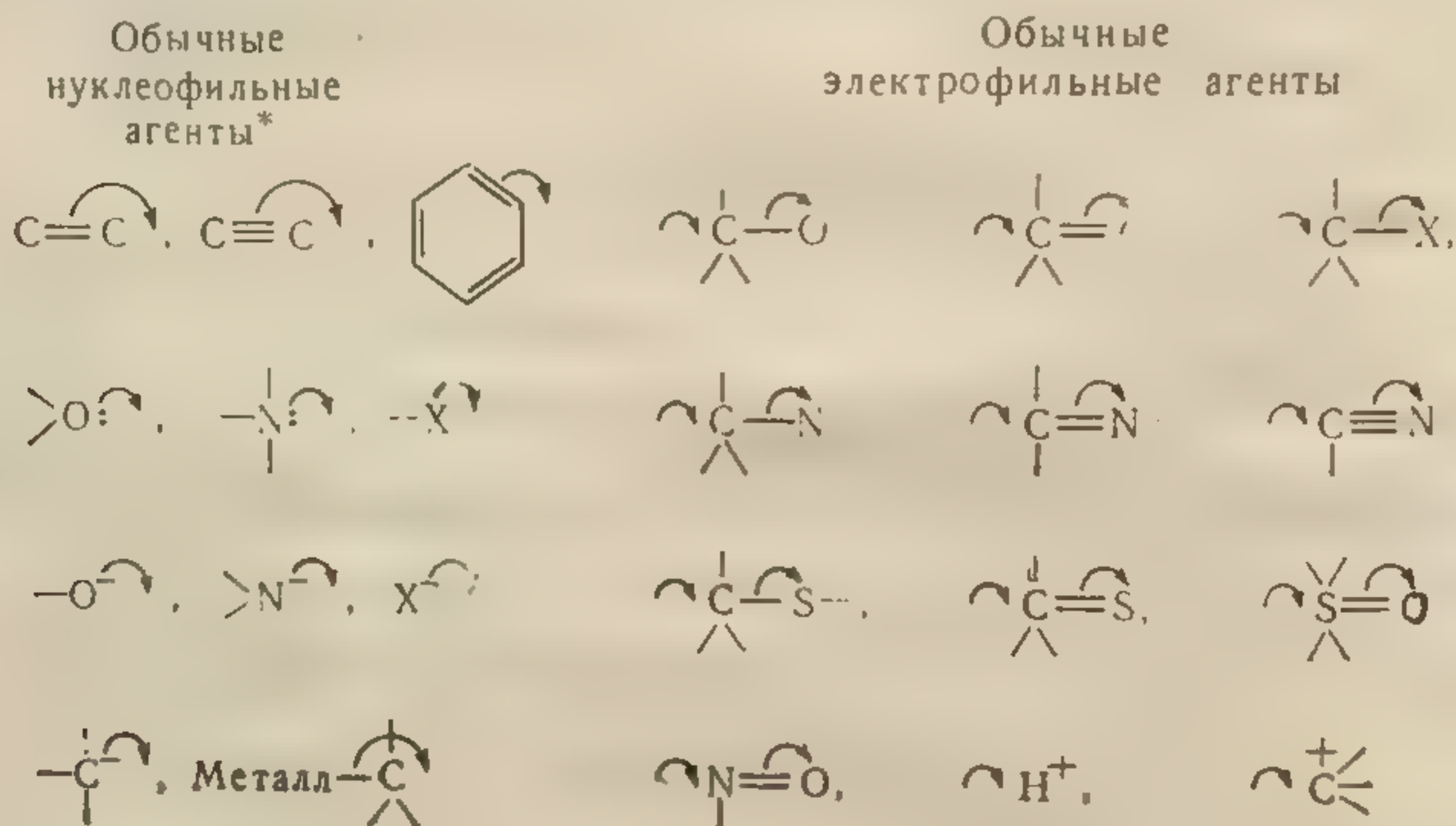
Химия гетероциклических соединений имеет очень важное теоретическое и практическое значение. Это очень сложный раздел химии, поэтому в книге рассматриваются лишь некоторые системы колец, даются способы получения и свойства каждой из них и, кроме того, обращается внимание на соответствующие природные соединения.

Цель книги — дать совокупность основных понятий химии гетероциклических соединений и обратить внимание читателей на связь между методами синтеза и свойствами различных циклических систем. Далее авторы старались показать, что для приобретения надежного знания предмета вовсе не нужна энциклопедическая память. Химия гетероциклических соединений так же логична, как химия алифатических и ароматических соединений, и понимание фактов важнее и легче, чем их заучивание. Для того чтобы понять химию гетероциклических соединений, необходимо иметь некоторый запас знаний в области химии алифатических и ароматических соединений, что и предполагалось при составлении книги. В этой книге часто использовались положения электронной теории, поэтому необходимо было дать ее краткое изложение.

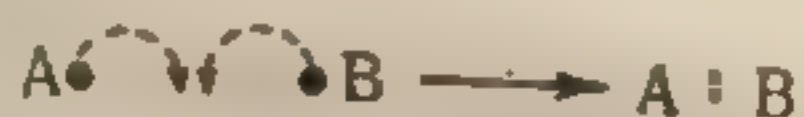
Студенты старших курсов пользование книгой должны начать с внимательного чтения введения. Ключевыми являются главы 2 и 4, в которых излагается материал, посвященный шести- и пятичленным кольцам, содержащим один гетероатом азота, кислорода или серы. Основное внимание было обращено на логическое распределение материала по отдельным разделам в ряде случаев без учета относительной важности фактов. Поэтому внимание студентов должно быть обращено на следующие выводы: в главе 2 обобщаются пути синтеза циклов (стр. 32), реакции ароматических колец (стр. 46—54), реакции заместителей (стр. 73), получение производных (стр. 106); соответствующие разделы главы 4 см. на стр. 153, 164 и 184 соответственно.

Основные положения электронной теории в органической химии*. Согласно современной теории органической химии, огромное большинство реакций можно рассматривать как ряд отдельных стадий, которые в свою очередь могут быть подразделены на стадии, соответствующие простым типам реакций.

При протекании каждой органической реакции связи между атомами разрываются или создаются вновь. Химическая связь осуществляется парой электронов, принадлежащих одновременно двум соседним атомам, и может образоваться (или разорваться) тремя путями.



а) Каждый атом предоставляет для образования связи один электрон



(пунктирные стрелки показывают направление смещения одного электрона). Реакции такого типа известны под названием свободнорадикальных реакций, так как по крайней мере один из реагентов или продуктов реакции должен быть свободным радикалом, т. е. должен содержать непарный электрон.

б) Один из атомов предоставляет для образования связи оба электрона из изолированной пары



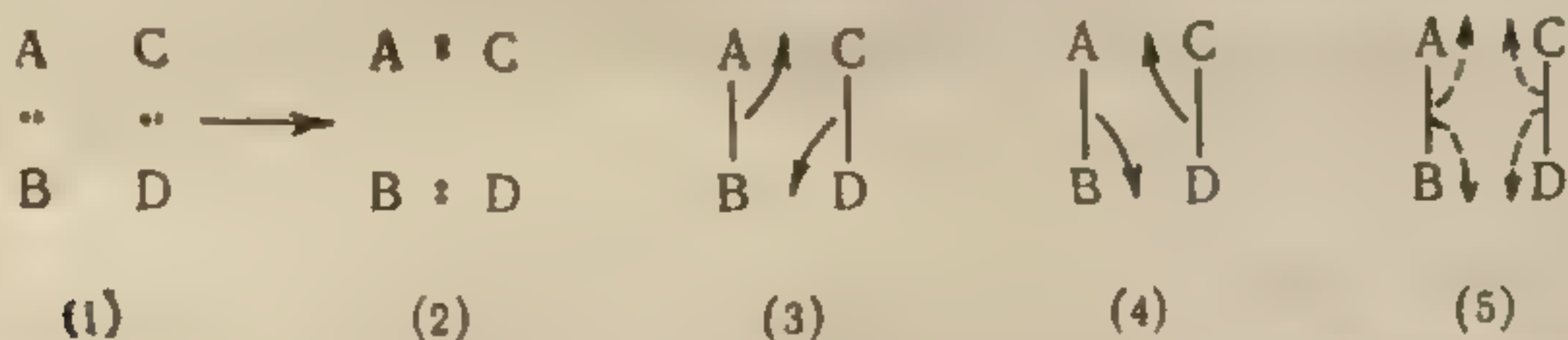
* Об электронных представлениях в органической химии см. А. Е. Чичибабин, Основные начала органической химии, т. I, ГХИ, 1963; К. Ингольд, Механизм реакций и строение органических соединений, ИЛ, 1959; О. А. Реутов, Теоретические проблемы органической химии, Изд. МГУ, 1956; Т. И. Темникова, Курс теоретических основ органической химии, ГХИ, 1962; В. Хюккель, Теоретические основы органической химии, ИЛ, 1958. — Прим. ред.

или из связи другого типа, часто кратной:



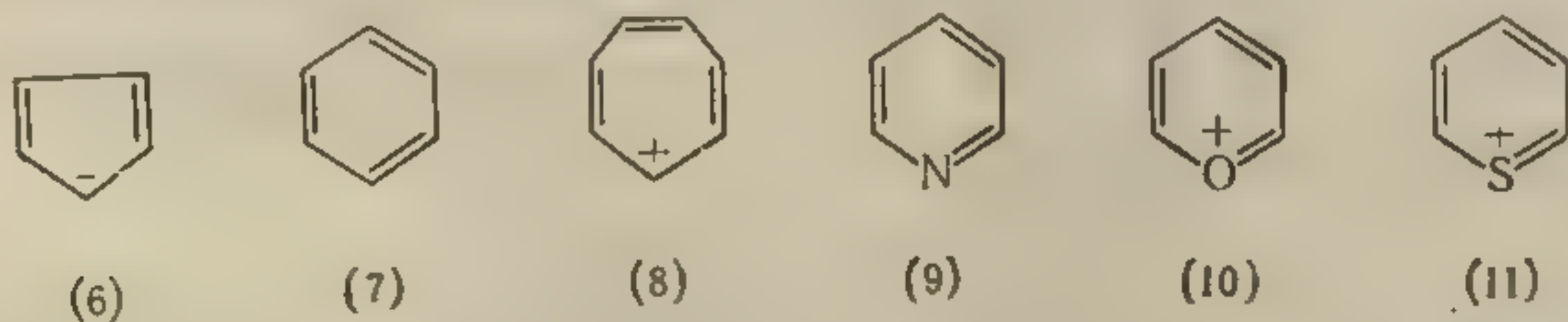
(изогнутая стрелка показывает направление смещения электронной пары), и атомы становятся формально заряженными. Реакции такого типа, называемые обобщенными ионными реакциями, наиболее важны. Атом, молекула или ион, которые предоставляют электронную пару, называют нуклеофильным или анионоидным агентом, а тот компонент, который принимает ее, — электрофильным или катионоидным агентом.

в) Связь образуется и одновременно другая разрывается при перемещении двойных связей [(1) → (2)]. Вначале может показаться, что смещаться могут также пары электронов [схемы (3) и (4)] или отдельные электроны [схема (5)], но современная теория показывает, что нет смысла пытаться установить различие между этими возможными случаями и что такого рода циклическое переходное состояние следует трактовать как реакцию особого типа.



Взаимосвязь между гетероциклическими и карбоциклическими ароматическими соединениями. Карбоциклические соединения делят на два ряда: ароматические и алициклические соединения. Химия алициклических соединений в общем сходна с химией их алифатических аналогов, тогда как строение и реакции ароматических соединений имеют свои особенности. Аналогичным образом подразделяются гетероциклические соединения. В химии гетероциклических соединений имеются особые принципы, и именно на них в книге обращено основное внимание.

Ароматические соединения имеют пяти-, шести- или семичленные кольца, в которых все атомы находятся в одной плоскости, а орбиты π -электронов — в плоскости, перпендикулярной к ней (так же, как в случае непредельных соединений), и все шесть π -электронов (ароматический секстет) принадлежат в одинаковой мере всему кольцу.



К основным ароматическим карбоциклическим системам относятся анион цикlopentadiенила (6), бензол (7) и катион тропиля (8).

Шестичленные ароматические гетероциклические соединения формально происходят из бензола путем замещения СН-групп на N, O⁺ или S⁺, которые изоэлектронны с СН-группой*. При замещении одной СН-группы образуются пиридин (9), ион пирилия (10) и ион тиапирилия (11). Возможно замещение двух и более СН-групп с сохранением степени ароматизации, при этом образуются азины и другие соединения.

Пятичленные ароматические гетероциклы — тиофен (12), пиррол (13) и фуран (14) формально происходят из бензола путем замещения двух СН-групп на S, NH или O, которые могут представлять в ароматический секстет два электрона. Другие пятичленные ароматические гетероциклы, например азолы, образуются из соединений (12), (13) и (14) при дальнейшем замещении СН-групп на N, O⁺ и S⁺.



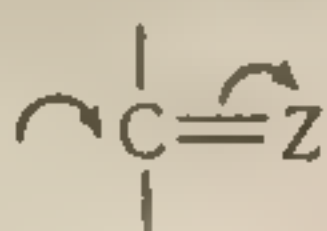
(12)



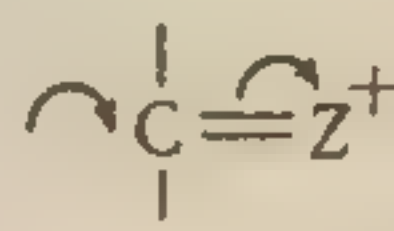
(13)



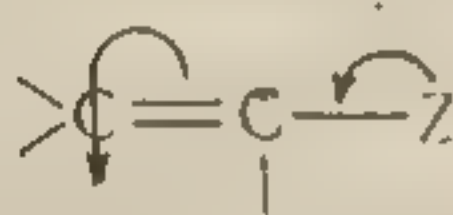
(14)



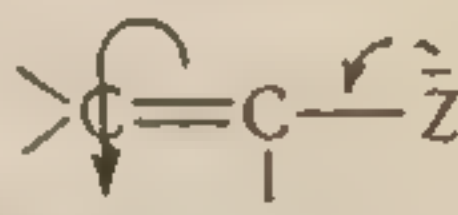
(15)



(16)



(17)



(18)

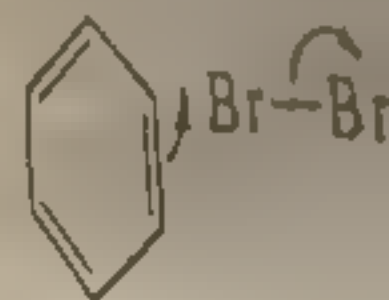
Основные принципы, определяющие степень и тип реакционной способности гетероциклических ароматических соединений, аналогичны принципам, известным для алифатических и бензольных систем. Важное значение имеют следующие три принципа:

1. Кислород, азот или сера, связанные двойной связью с углеродом, оттягивают на себя π-электронную пару (15), что позволяет нуклеофильному реагенту атаковать атом углерода, как во многих общеизвестных реакциях карбонильных соединений. Атака нуклеофильного реагента осуществляется легче, когда гетероатом несет положительный заряд (16).

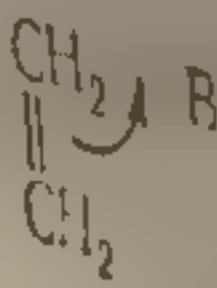
2. Электронная пара кислорода, азота или серы, примыкающих к ненасыщенной системе, может участвовать в реакциях этой системы (17). Это может наблюдаться и в том случае, когда гетероатом несет отрицательный заряд (18), например при алкилировании анионного остатка ацетоуксусного эфира по углероду.

Исходное положение электронов на стадиях реакций типа 1 соответствует их конечному положению на стадии 2, и наоборот

* Известно несколько ароматических соединений с другими гетероатомами (см. главу 7).



(19)

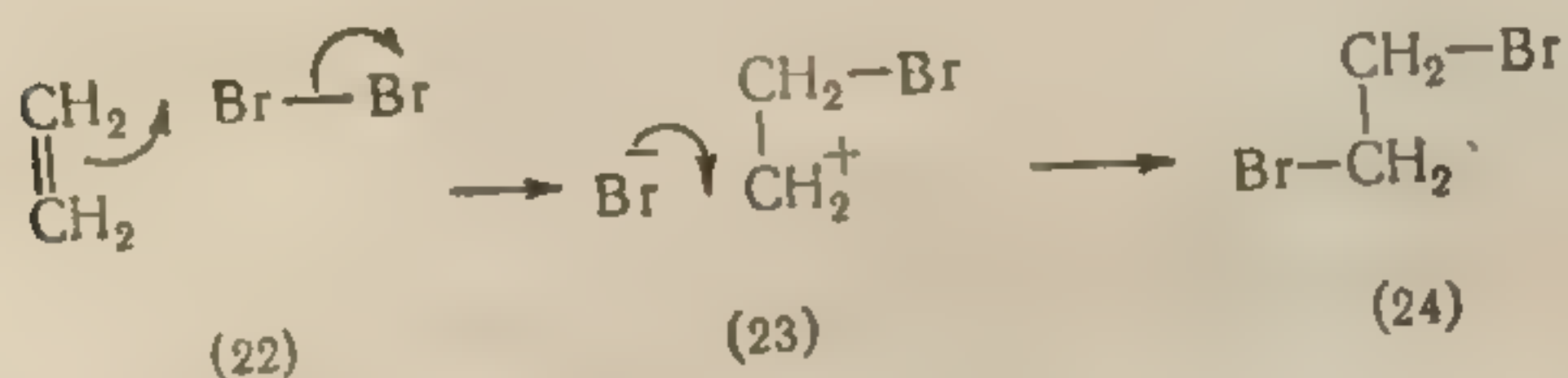
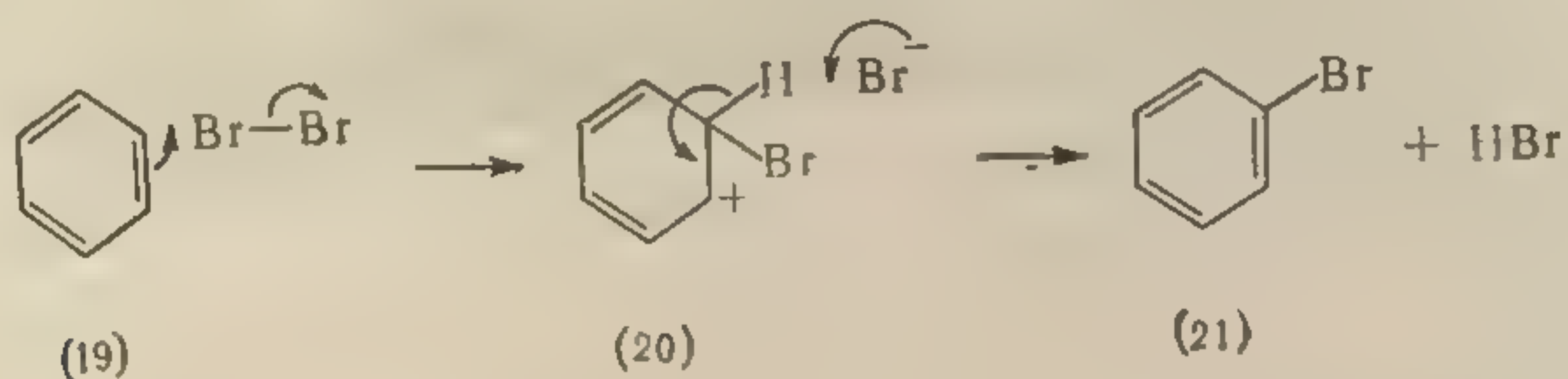


(20)

(стр. 15). На первый взгляд может показаться удивительным, что в органических реакциях стадии типа 1 и 2 часто чередуются. Это может происходить вследствие поляризации, вызываемой приближающимся реагентом.

3. Ароматические соединения имеют склонность возвращаться в прежнее состояние, т. е. к первоначальной системе ароматичности, если она нарушается. Так, первые стадии реакции брома с бензолом (19—21) и с этиленом (22—24) очень похожи, но вторые стадии отличаются тем, что обратная реакция протекает только в случае ароматических соединений.

Эти основные принципы дают возможность предсказать ход реакций ароматических гетероциклических соединений. Для шестичленных соединений применимы принципы 1 и 2, для пятичленных колец с одним гетероатомом — принципы 2 и 3, а для пятичленных колец с двумя и более гетероатомами — принципы 1, 2 и 3.

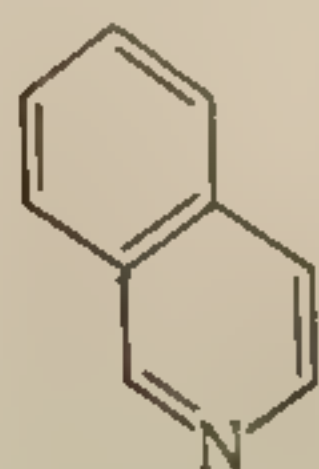


Построение книги. Главы 2 и 3 посвящены химии соединений с шестичленными кольцами, содержащими один или более гетероатомов. В главах 4 и 5 рассмотрены соответствующие соединения с пятичленными кольцами. Знакомство с главой 2 необходимо для понимания главы 3, а глава 5 предполагает знание глав 2, 3 и 4. Кольца с другим числом звеньев рассматриваются в главе 6, а в главе 7 описаны соединения с различными гетероатомами (кроме O, N и S). Физические свойства типичных представителей гетероциклических соединений приводятся в главе 8.

Построение глав 2—5 совершенно одинаково. Во вступительной части даются обзор различных типов колец, системы номенклатуры и нумерации атомов, а также упоминаются наиболее важные природные и синтетические соединения. Затем приводятся методы синтеза из алифатических и карбоциклических соединений, которые классифицируются на основании сходства путей синтеза циклических систем с различными гетероатомами. Получение

одного гетероциклического соединения из другого рассматривается как реакция исходного вещества. Реакции ароматических и неароматических соединений обсуждаются отдельно в каждой главе. Для удобства реакции ароматических соединений подразделяются на реакции кольца и реакции заместителей, причем иногда чисто условно (например, в случае пиридонов, стр. 49), но это имеет много преимуществ. Обычно реакции, в которых изменяются заместители, рассматриваются как реакции самих заместителей. Конденсированные бензольные кольца считаются заместителями; например, хиолин рассматривается как замещенный пиридин. Обсуждаются как реакции незамещенных ядер, так и влияние заместителей на реакции ядра, и наоборот.

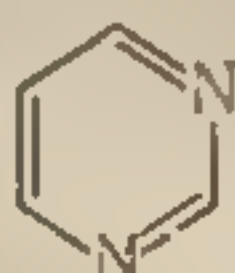
Механизм реакций замыкания ациклических и карбоциклических соединений в гетероциклические кольца не рассматривается подробно, поскольку такие реакции относятся скорее к химии алифатических и карбоциклических соединений, чем к химии гетероциклических соединений. Кроме того, основные особенности большей частью очевидны из их рассмотрения. Углерод-углеродные связи часто образуются по типу альдольной конденсации, путем конденсации Кляйзена или при действии электрофильного агента (например, карбонильной или карбоксильной группы, галогенида или иона диазония) на бензольное кольцо или двойную связь.



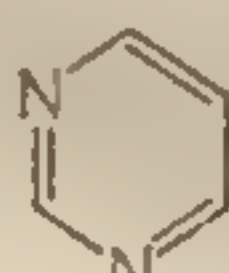
(25)



(26)



(27)



(28)



(29)



(30)

Связи между атомами углерода и кислорода, азота или серы обычно образуются в результате нуклеофильного замещения, присоединения по карбонильной группе или реакции Михаэля — присоединения к двойной углерод-углеродной связи.

Обозначения. Положения заместителей в соединениях указываются арабскими цифрами, а их место относительно гетероатома — греческими буквами. Например считают, что 2-пиколин, 1-метилизохиолин и 6-метилфенантридин имеют α -метильную группу, т. е. в α -положении к атому азота.

Нумерация атомов моноциклических соединений начинается снизу и производится против часовой стрелки (см. стр. 21). Структурные формулы полициклических соединений, в которых одно кольцо является гетероциклическим, ориентированы гетероциклическим кольцом так же, как и соответствующие моноциклические

соединения, что подчеркивает их сходство. В некоторых случаях это отличается от общепринятых обозначений. Например, изохинолин показан как (25), а не (26), а пиримидин — как (27), а не как одна из следующих структур (28—30). Формулы полициклических соединений, содержащих два и более гетероциклических кольца, изображены, как это обычно принято. В формулах всегда указаны двойные связи, но атомы водорода, связанные с углеродными атомами кольца, опущены.

Буква Z употребляется для обозначения атома O или S, групп NH, NCH₃ и NC₆H₅, а в главе 7 — для обозначения других гетероатомов. Алкильные и арильные группы обозначены R и Ar соответственно, галогены — X, неспецифические заместители — Y, электрофильные и нуклеофильные реагенты — E⁺ и Nu⁻.

Большие трудности встретились при описании условий протекания реакций. Для того чтобы сделать это достаточно кратко, приближенные температуры, а также формулы реагентов и растворителей даны в скобках курсивом или под стрелкой на схемах.

В некоторых формулах стрелки указывают положения, по которым могут протекать реакции. Эти стрелки сделаны короткими и утолщенными (→), чтобы их нельзя было спутать с изогнутыми стрелками (↷), используемыми для обозначения смещения электронной пары.

Номенклатура*. Мы пытались следовать системе номенклатуры, употребляемой в Chemical Abstracts** за некоторыми исключениями, которые указываются отдельно. Ниже приводятся некоторые правила систематической номенклатуры; примеры их использования даются в конце этого раздела. Важные тривиальные названия перечислены в начале соответствующих глав.

Число и тип гетероатомов, находящихся в кольце, указываются префиксами «окса», «тиа» и «аза», которые обозначают кислород, серу и азот соответственно (перед гласным звуком окончание «а» опускается). Два и более одинаковых гетероатома обозначаются «диокса», «триаза» и т. д. Несколько разных гетероатомов обозначают комбинацией описанных выше префиксов в указанном порядке (т. е. O, S, N).

Размер кольца и число двойных связей обозначают суффиксами***, приведенными в таблице****. Максимальная ненасыщенность определяется как наиболее возможное число несопряженных двойных связей (O, S и N имеют валентность 2, 2 и 3 соответ-

* Основные правила номенклатуры органических соединений, принятые в советской литературе, см. «Справочник химика», т. II, ГХИ, 1951. — Прим. ред.

** Для подробного ознакомления см. [1, 2].

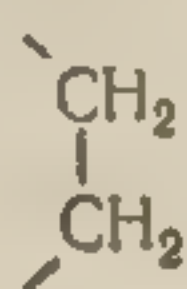
*** Суффиксы для 8-, 9- и 10-членных колец также приняты, но они употребляются редко.

**** Следует отметить, что эта система суффиксов Грубера не находит широкого применения даже в англо-американских журналах. — Прим. ред.

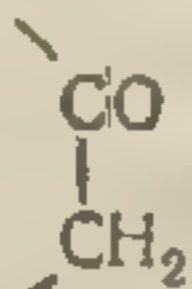
| Число
членов
в коль-
це | Кольца без азота | | | Кольца с азотом | | |
|----------------------------------|-------------------------------------|-----------------------|------------|-------------------------------------|-----------------------|------------|
| | максимальная
ненасыщен-
ность | одна двойная
связь | насыщенное | максимальная
ненасыщен-
ность | одна двойная
связь | насыщенное |
| 3 | -ирин | — | -иридин | -ирен | — | -иран |
| 4 | -ет | -етин | -етидин | -ет | -етен | -етан |
| 5 | -ол | -олин | -олидин | -ол | -олен | -олан |
| 6 | -ин | — | — | -ин | — | -ан |
| 7 | -епин | — | — | -епин | — | -епан |

ственно). Частично насыщенные кольца обозначаются префиксами «дигидро», «тетрагидро» и т. д.

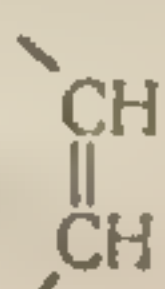
Нумерацию начинают с атома O, S или N (в порядке убывания) и продолжают таким образом, что гетероатомы получают наименьшие номера. Если имеются два атома азота, то нумерацию начинают с наиболее замещенного атома. В соединениях с максимальной ненасыщенностью положение двойных связей обозначают по отношению к атомам азота или углерода, которые не связаны двойной связью.



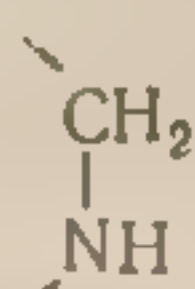
(31)



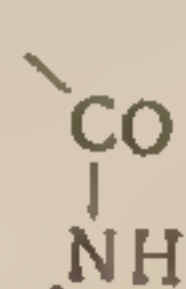
(32)



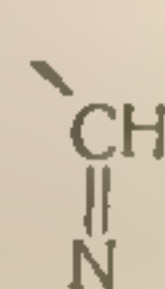
(33)



(34)



(35)



(36)

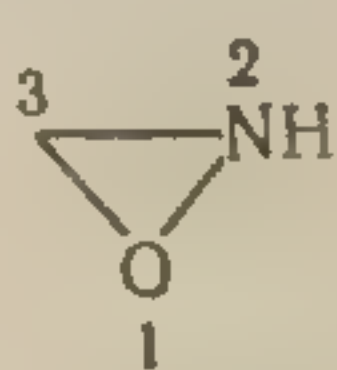
Для этого указывают «экстра»-атом водорода («1Н», «2Н» и т. д.). В частично насыщенных соединениях положение атомов водорода может быть указано как «1,2-дигидро» и т. д. (вместе с 1Н-типом системы обозначения, если это необходимо). Положение двойных связей можно обозначать также специально, например « Δ^3 »; такое обозначение показывает, что двойная связь находится между атомами 3 и 4.

Положительно заряженный циклический атом азота обозначают, добавляя суффикс «оний». Для обозначения положительно заряженных циклических атомов O и S общего правила нет.

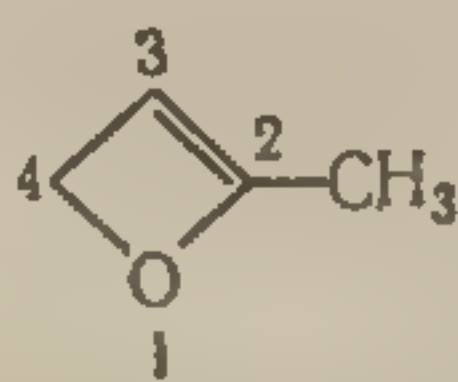
Для циклических кетонов употребляется смешанная система номенклатуры. Наличие кетонной группы в цикле указывается суффиксом «он», а его положение — номером, например «1-он», «2-он» и т. д.* (иногда номер, указывающий положение карбонильной группы, ставят непосредственно перед наименованием родствен-

* Префикс «кето» следует употреблять лишь в отдельных случаях, так как карбонильные группы, соседние с гетероатомами, не являются кетонными.

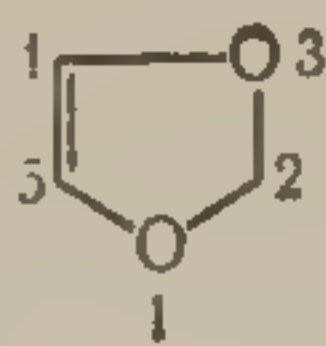
ного соединения)*. Соединения, содержащие группу (32) или (35), часто называют производными соединений с группами (31) и (34) или (33) и (36). Обе системы имеют свои недостатки и преимущества.



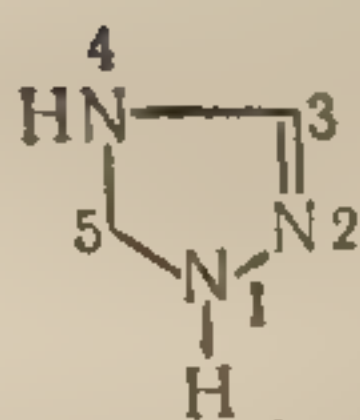
Оксазиридин
(37)



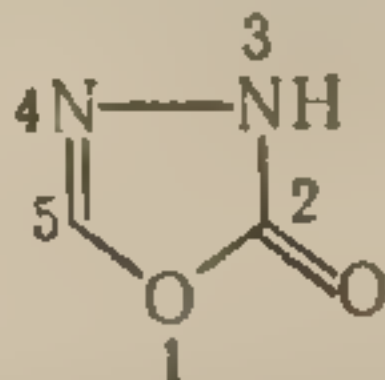
2-Метил-4Н-оксет
(38)



1,3-Диоксол
(39)



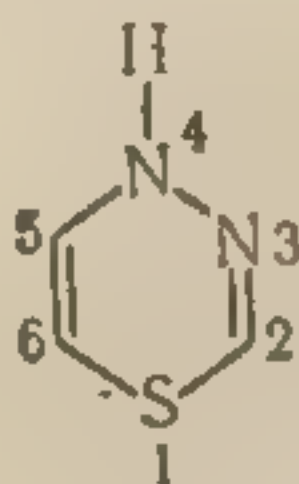
Δ^2 -1,2,4-Триазолин
(40)



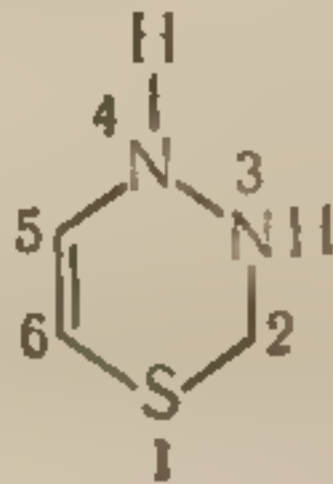
3Н-1,3,4-Оксади-
азолон-2
(41)



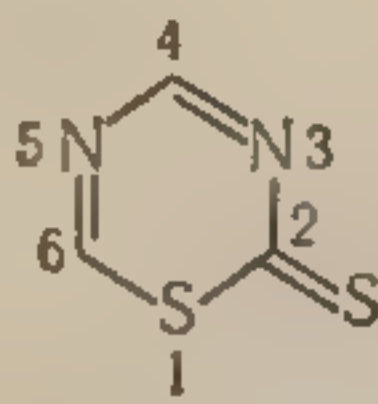
1,2-Оксатиолан
(42)



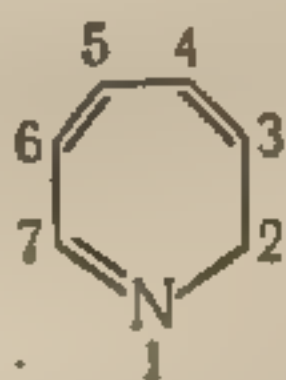
4Н-1,3,4-Тиадiazин
(43)



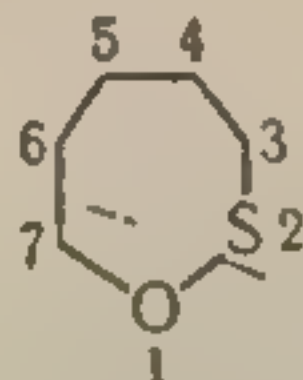
Δ^5 -Дигидро-1,3,4-
тиадiazин
(44)



1,3,5-Тиадiazин-
тион-2
(45)



2Н-Азепин
(46)



1,2-Оксатиепан
(47)

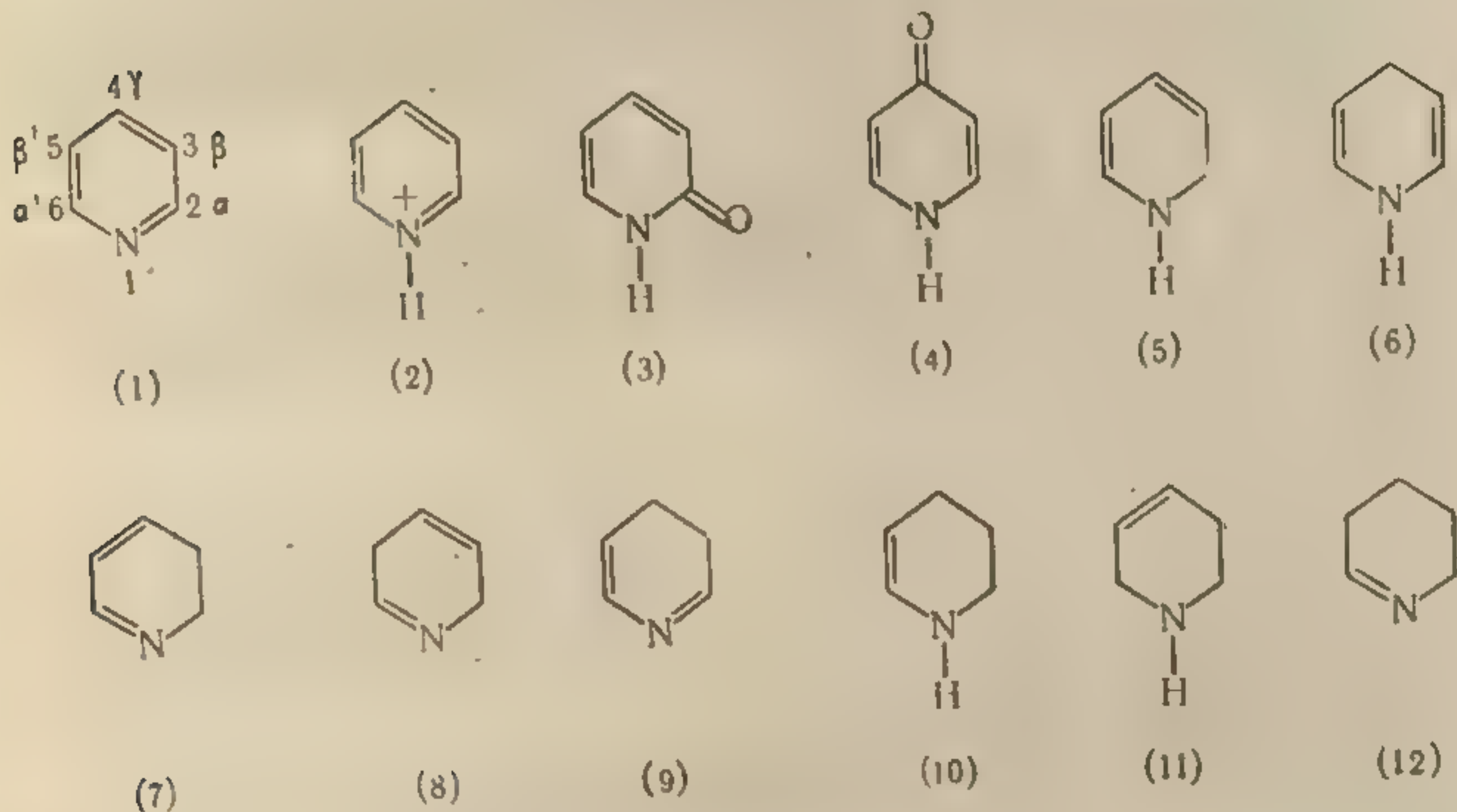
В данной книге употребляются названия, произведенные на основании групп (33) и (36). Положение экстра-атома водорода указано системой обозначения «1Н», если это необходимо для ясности.

Циклические группы $C=S$ и $C=NH$ обозначаются суффиксами «тион» и «онимин» (ср. «он» для группы $C=O$).

* В соответствии с правилами Международного Союза чистой и прикладной химии разрешается (и рекомендуется) цифровое обозначение ставить после суффикса («он-2»). Это принято в советской литературе. — Прим. ред.

ШЕСТИЧЛЕННЫЕ ЦИКЛЫ С ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ

НОМЕНКЛАТУРА И ВАЖНЕЙШИЕ СОЕДИНЕНИЯ

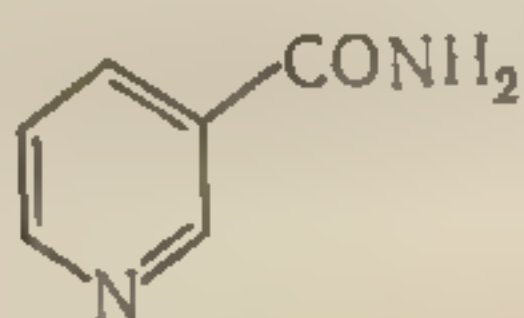


Моноциклические соединения, содержащие атом азота. Родоначальной ароматической системой с тремя чередующимися двойными связями является пиридин (1); положение атомов в кольце указывается арабскими цифрами или реже греческими буквами. Катион 2 называется ионом пиридиния. Соединения, содержащие карбонильную группу в положении 2 или 4 (структуры 3 и 4), называются пиридоном. Возможно существование пяти изомерных дигидропиридинов — 1,2-, 1,4-, 2,3-, 2,5- и 3,4- (структуры 5—9). Три изомерных тетрагидропиридина (10—12) (пиперидины) обозначают соответственно как 1,2,3,4-(Δ^2 -), 1,2,3,6-(Δ^3 -) и 2,3,4,5-(Δ^1 -) производные. Полностью гидрированные производные пиридина (т. е. гексагидропириды) называются пиперидинами. Пиколины, лутидины и коллидины являются соответственно моно-, ди- и триметилпиридинами. Каждый изомер при этом обозначается обычным способом, например, 2,6-лутидин. Тривиальные названия — пиколиновая, никотиновая и изоникотиновая кислоты принадлежат соответственно 2-, 3- и 4-пиридинкарбоновым кисло-

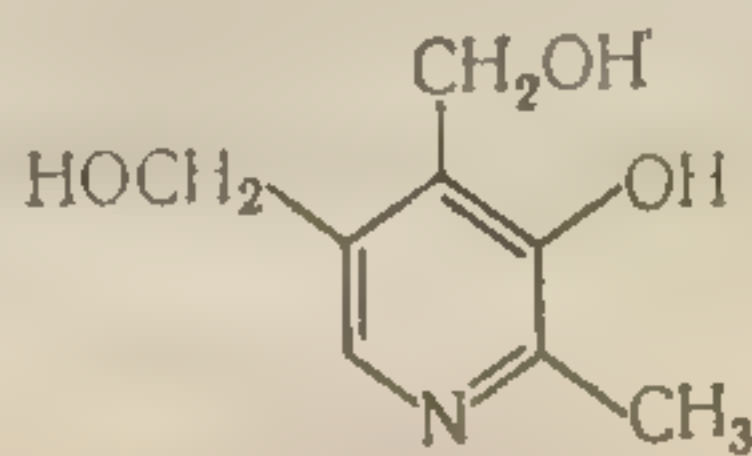
там. Цинхомероновой и хинолиновой кислотами называют соответственно 3,4- и 2,3-пиридиндикарбоновые кислоты. Тривиальные названия пиперидинов производят от соответствующих названий пиридинов, вводя частицу «пе» в середину слова; например, пиперидиновая, или пиперидин-2-карбоновая кислота. Бициклический пиперидин (13) называется хинуклидином [см. (36)].



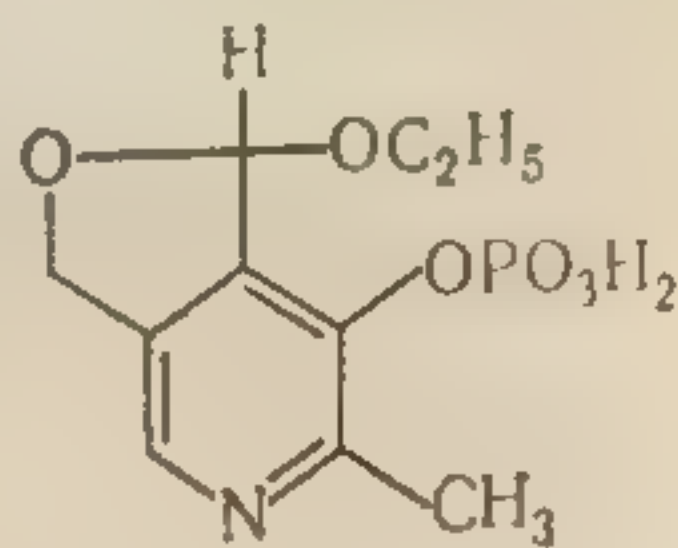
(13)



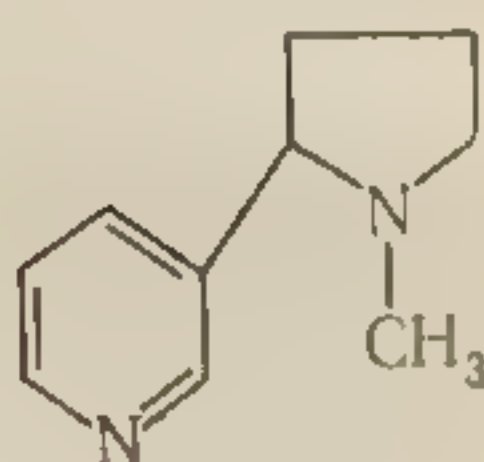
(14)



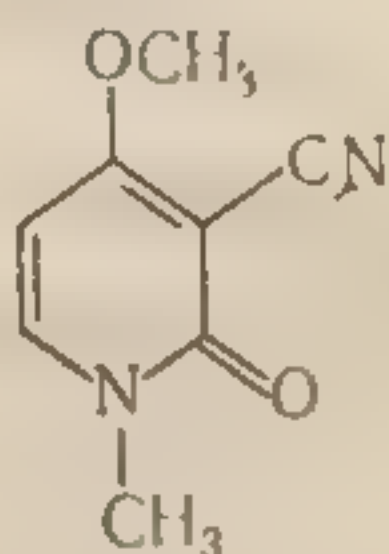
(15)



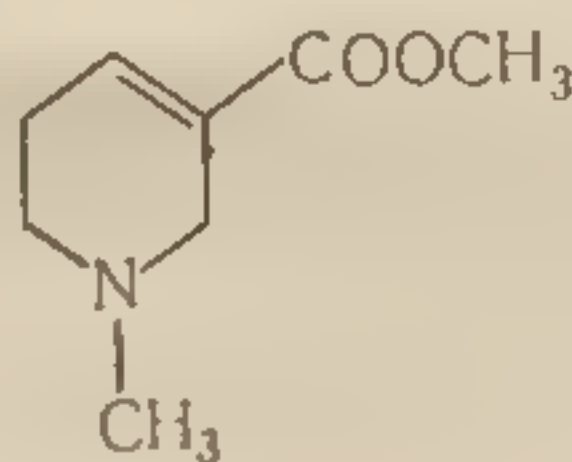
(16)



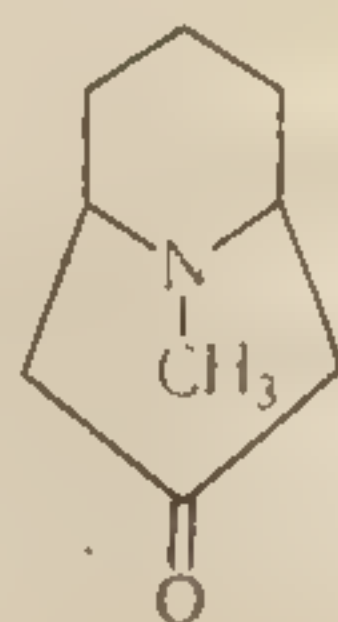
(17)



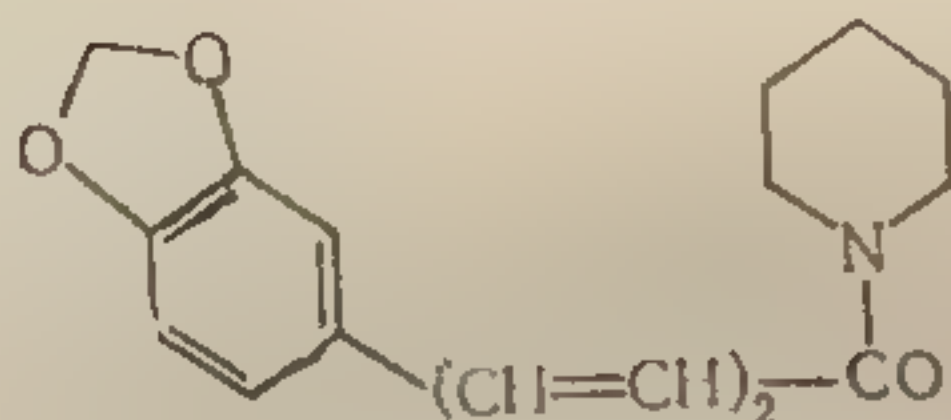
(18)



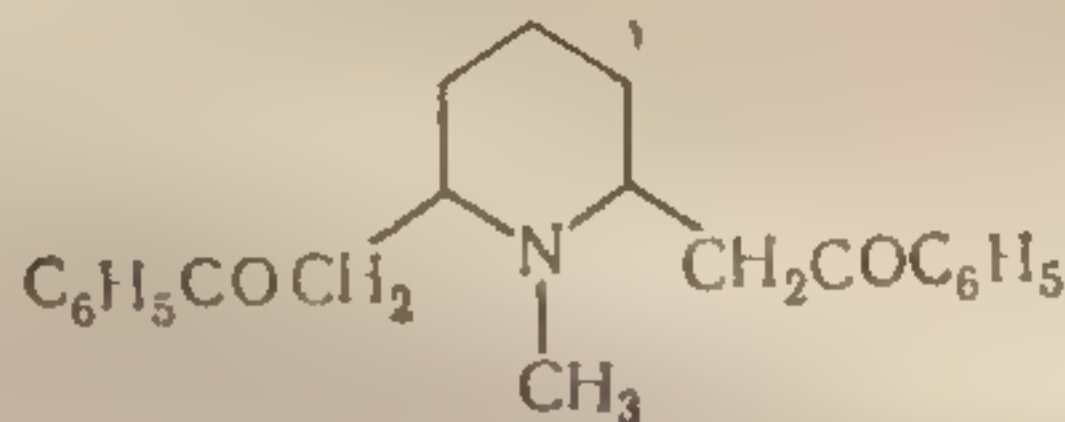
(19)



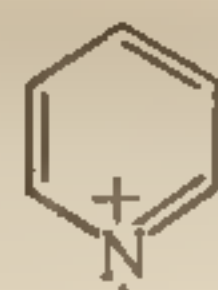
(20)



(21)



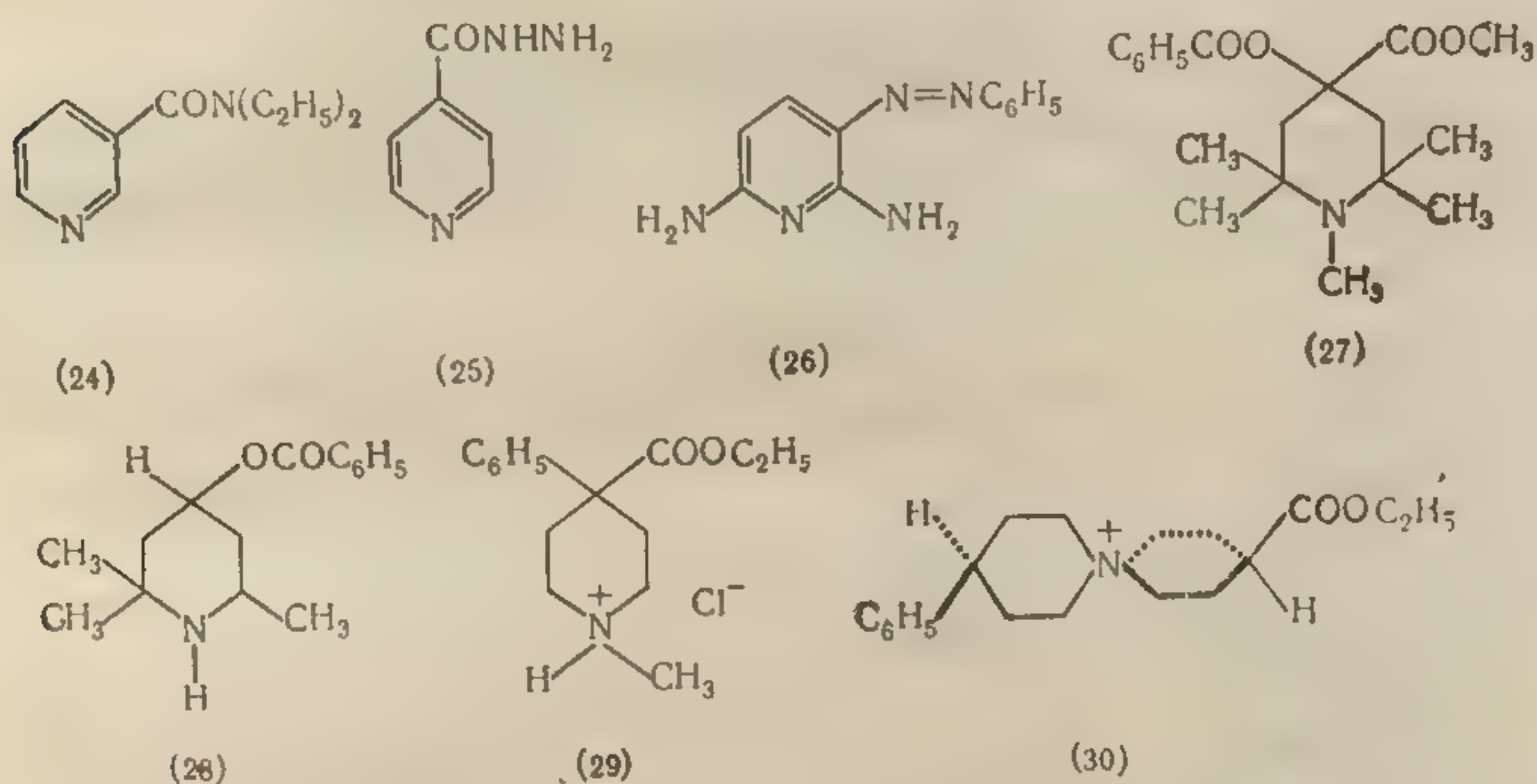
(22)



(23)

Пиридин, пиколины, лутидины и коллидины содержатся в каменноугольном дегте и масле костяного дегтя. Пиридин находит широкое применение в качестве растворителя и полупродукта в органическом синтезе. Некоторые производные пиридина играют важную роль в процессе обмена веществ в животных организмах. Он входит в состав В-комплекса витаминов: никотиамида (14), пиридоксина или витамина В₆ (15), коферментов I и II (см. стр. 215) и кодекарбоксилазы (16). Никотин (17), ригинин (18), ареколин (19), псевдопеллетьерин (20), конииин (2-н-пропилпиперидин), пиперин (21) и лобеланин (22) относятся к группе алкалоидов — производных пиридина и пиперидина. Примером практиче-

ски важных производных пиридина могут служить детергент хлористый цетилпиридиний (23), стимулятор дыхания корамин (24), туберкулостатическое средство изониазид (25), аналитический реактив 2,2'-дипиридил [(275); Y = H, стр. 55], антисептик строения (26), местные анестетики α -эукаин (27) и β -эукаин (28), аналгетик демерол (29). Разделение соединения (30) на оптические изомеры позволило установить тетраэдрическое расположение валентностей в четвертичных солях аммония.



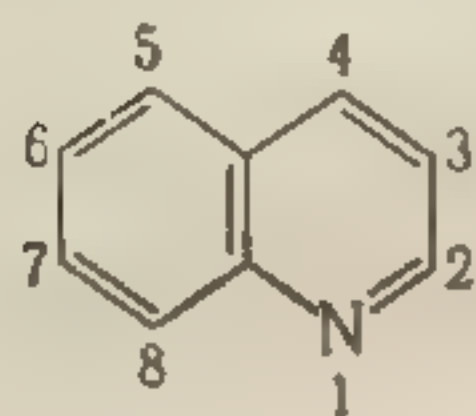
Бензопиридины. Бензопиридины и системы нумерации их атомов показаны формулами (31—34). Некоторые производные имеют тривиальные названия, например хинальдин и лепидин для 2- и 4-метилхинолинов, карбостирил для хинолона-2 и акридан для 9,10-дигидроакридина. Родоначальные соединения этого ряда и их низшие гомологи содержатся в каменноугольном дегте.

Алкалоиды некоторых групп содержат ядро хинолина, например куспарин (35), хинин и цинхонин (36; Y = OCH₃, H). Важными синтетическими производными хинолина являются аналитический реактив оксин [8-оксихинолин (277)], сенсibilизатор фотоэмульсий этиловый красный (381, стр. 68), трипаноцидный препарат антрицид (19, стр. 116), антималярийный препарат резохин (37). Кинуреновая кислота (326, стр. 178) образуется в животном организме при нарушенном обмене веществ из триптофана.

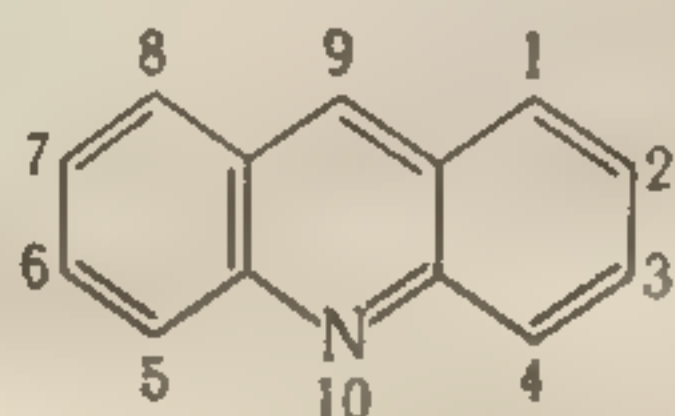
К алкалоидам, содержащим ядро изохинолина, относятся папаверин (38), наркотин (39), берберин (40) и трилобин (49, стр. 255); родственным соединением является криптопин (48, стр. 255).

Ядра акридина и фенантридина входят в состав некоторых алкалоидов, например сангвинарина (41). Их синтетические производные применяются как химиотерапевтические средства и краси-

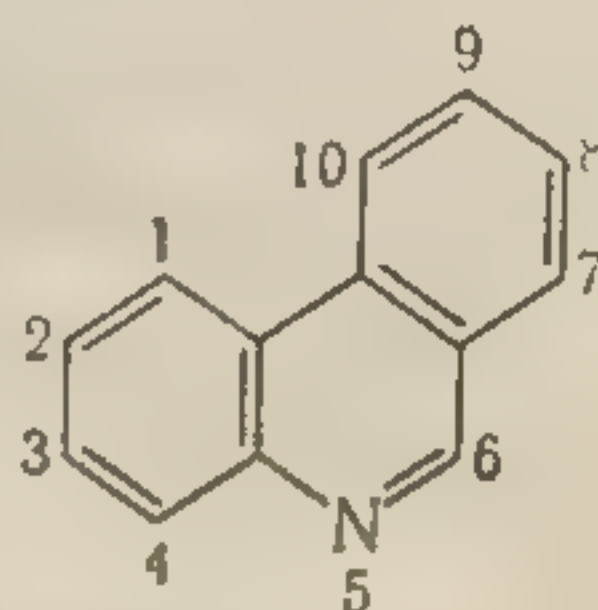
тели. Сюда относятся бактерицидные средства триафлавин [смесь хлоридов (42; $R = H, CH_3$)] и профлавин (3,6-диаминоакридин), антималярийный препарат акрихин [двусолянокислая соль соединения (43)], трипаноцидные средства фенидийхлорид и димидий-бромид (44; $R = NH_2, H$), краситель каледон красный VN (45).



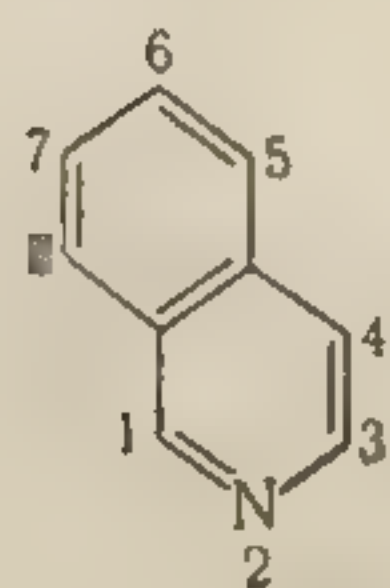
Хинолин
(31)



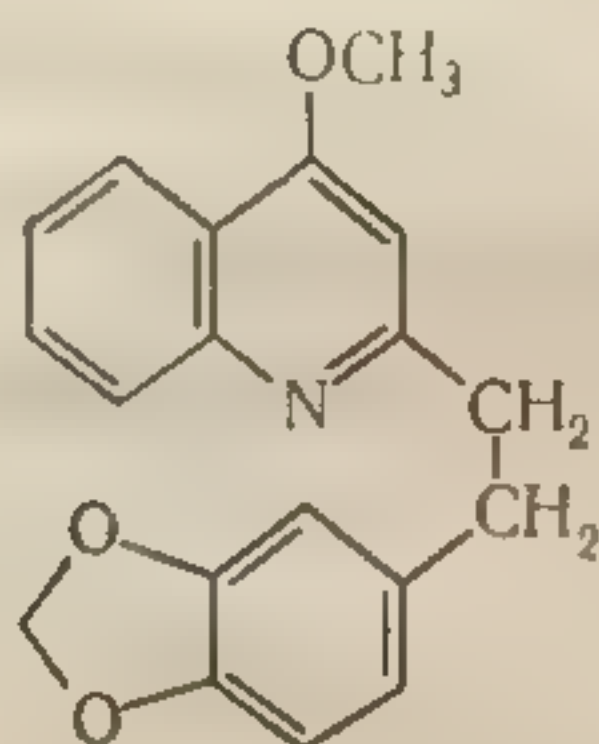
Акридин
(32)



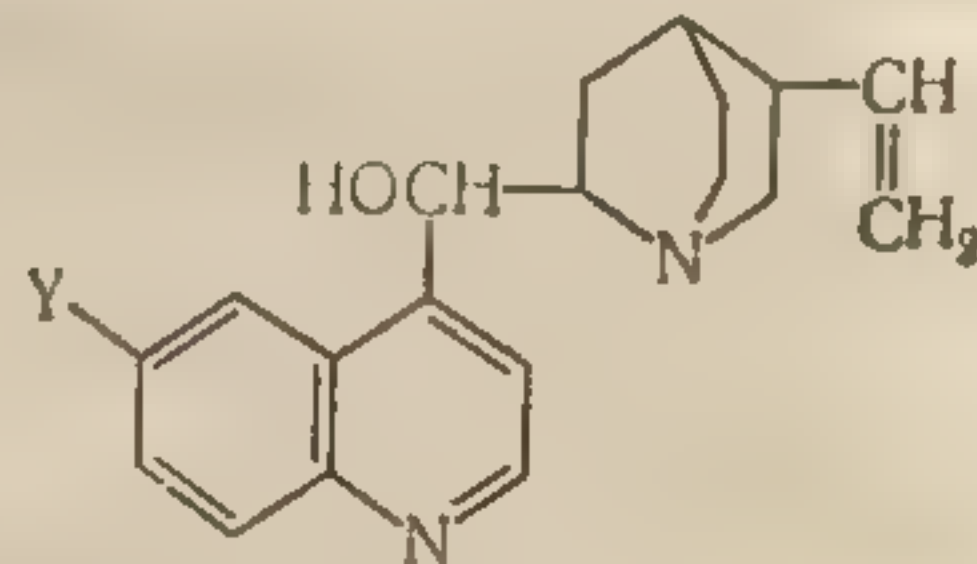
Фенантридин
(33)



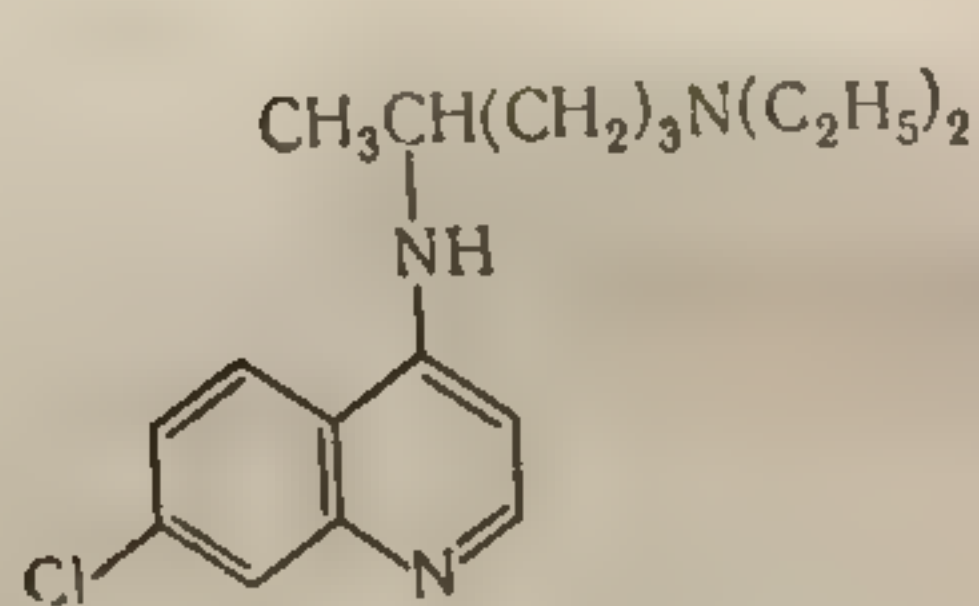
Изохинолин
(34)



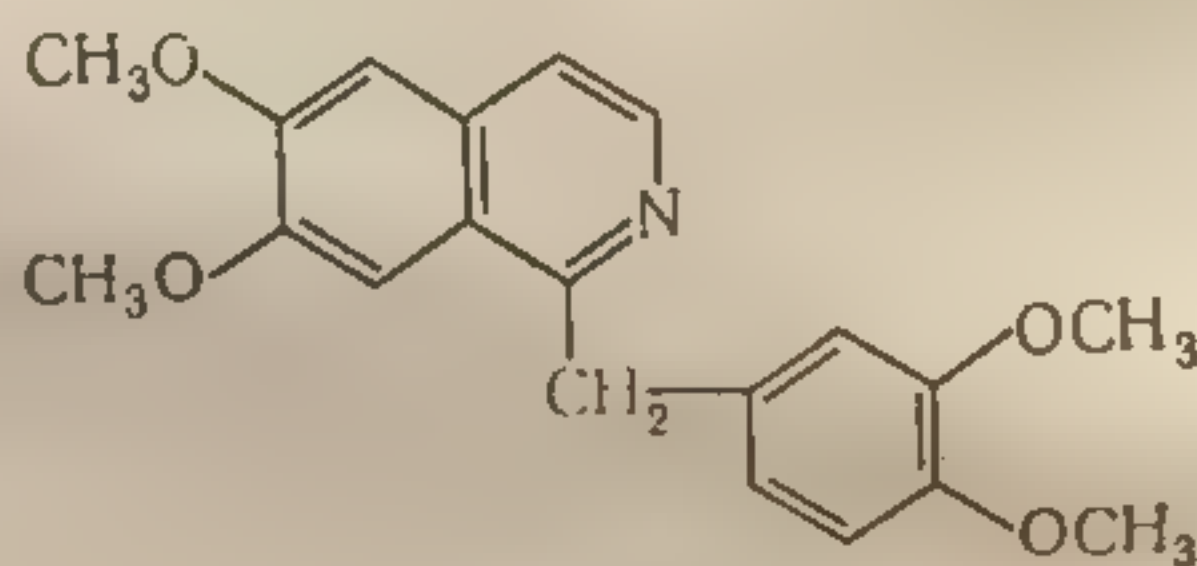
(35)



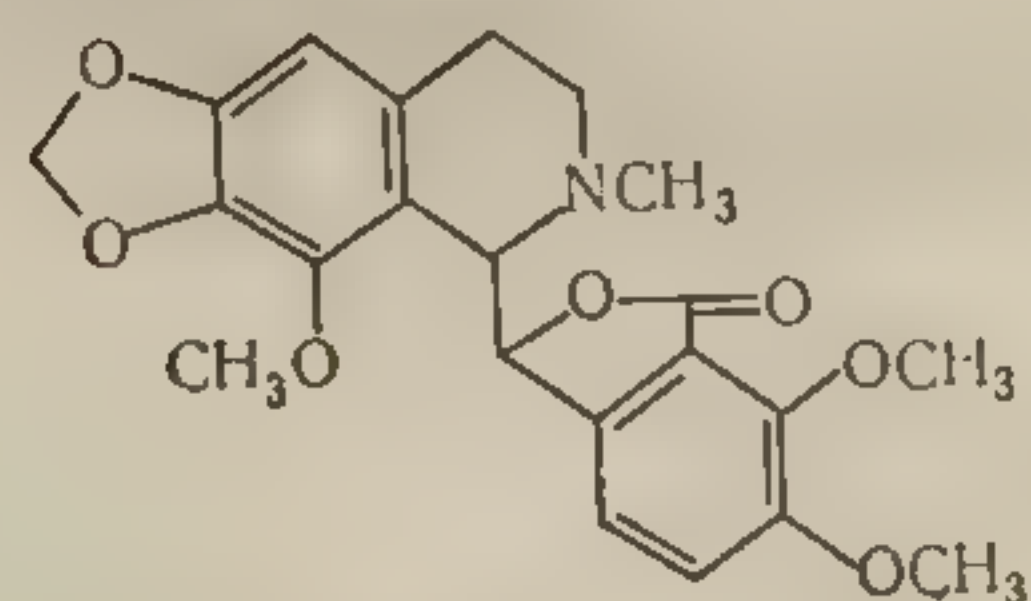
(36)



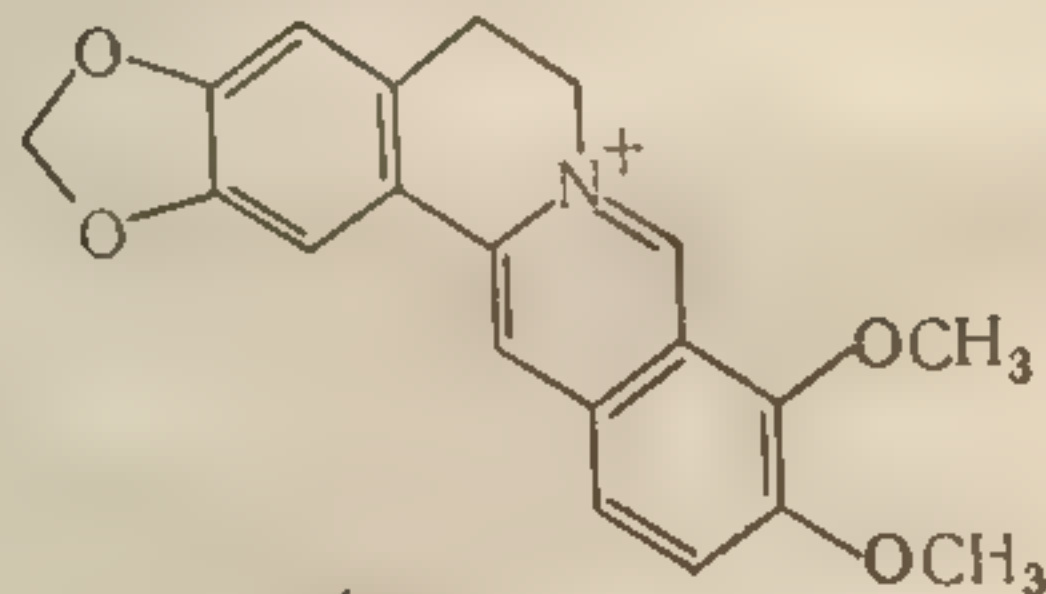
(37)



(38)



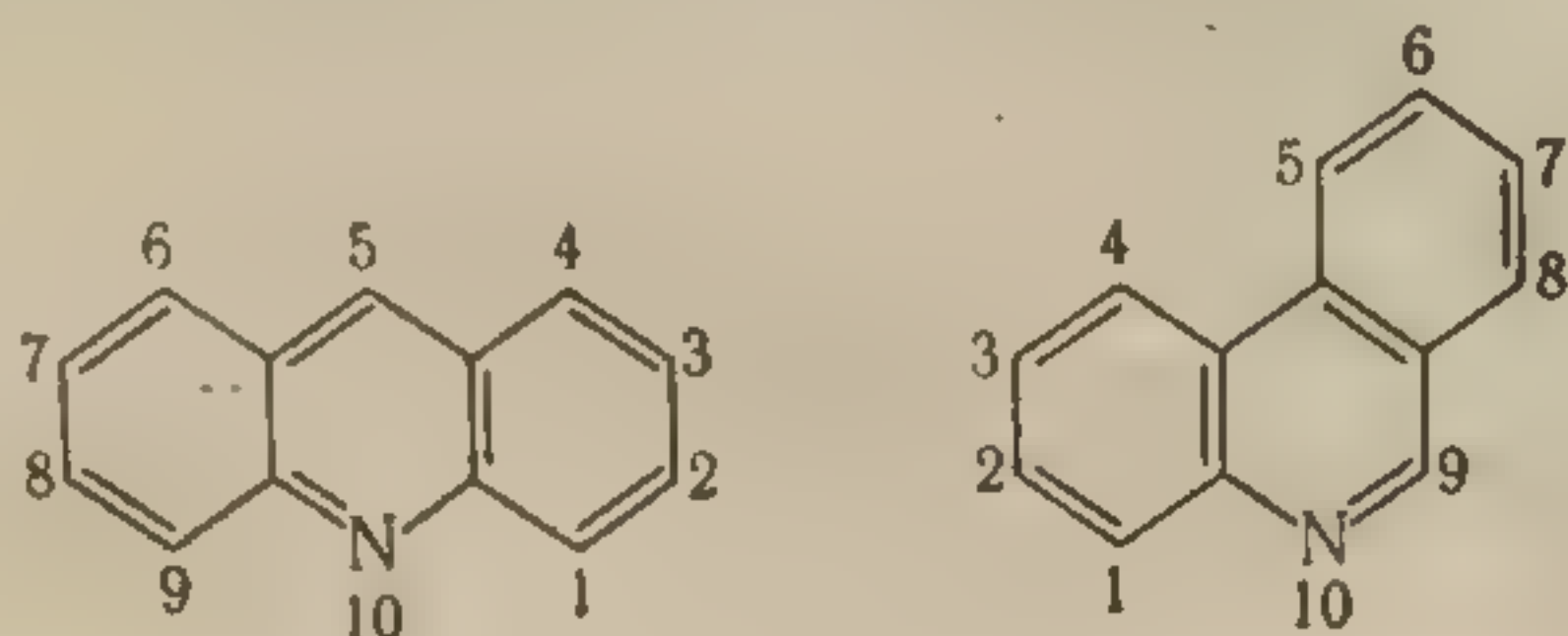
(39)



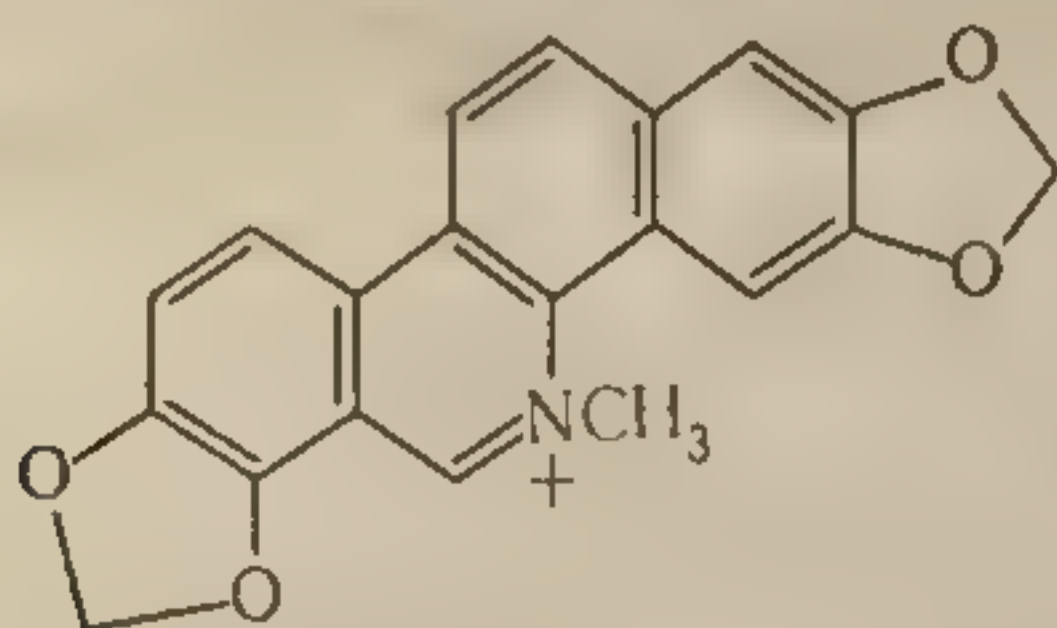
(40)

Другие конденсированные пиридины) и пиридины на стр. 153. Соединения пиридинопиридины ствующие фенантро [например (276)].

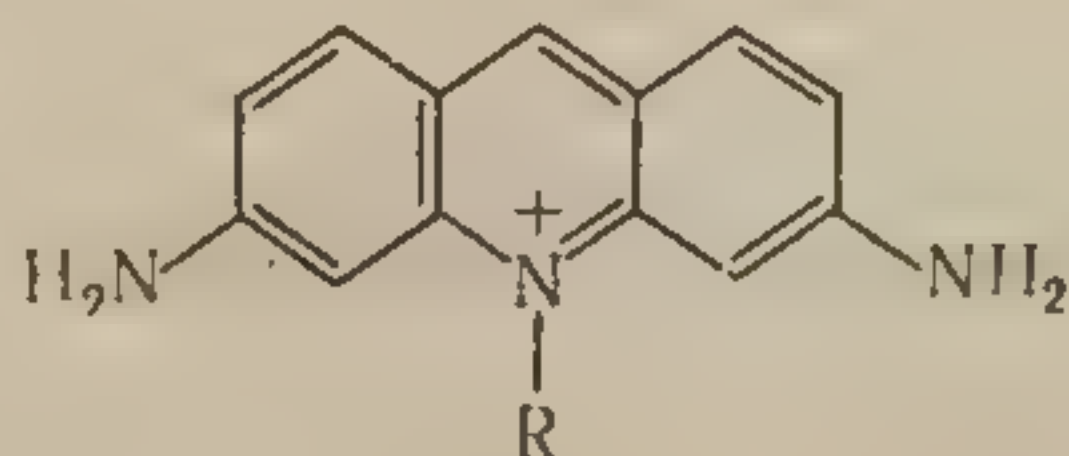
В литературе часто встречаются также следующие системы нумерации акридина и фенантридина:



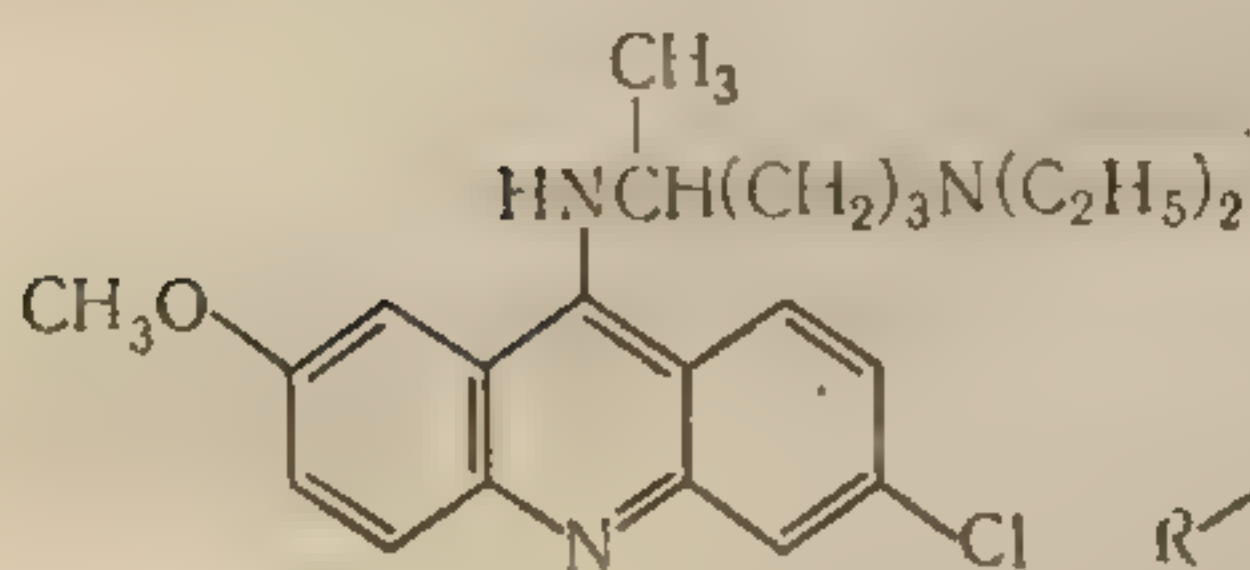
Другие конденсированные системы пиридина. Карболины (индолпиридины) и пирроколин (пирролпиридин) рассматриваются на стр. 153. Соединение (46) называют пиридоколином, а другие пиридинопиридины [например (47)] — нафтиридинами. Соответствующие фенантролины представляют собой пиридинохинолины [например (276)].



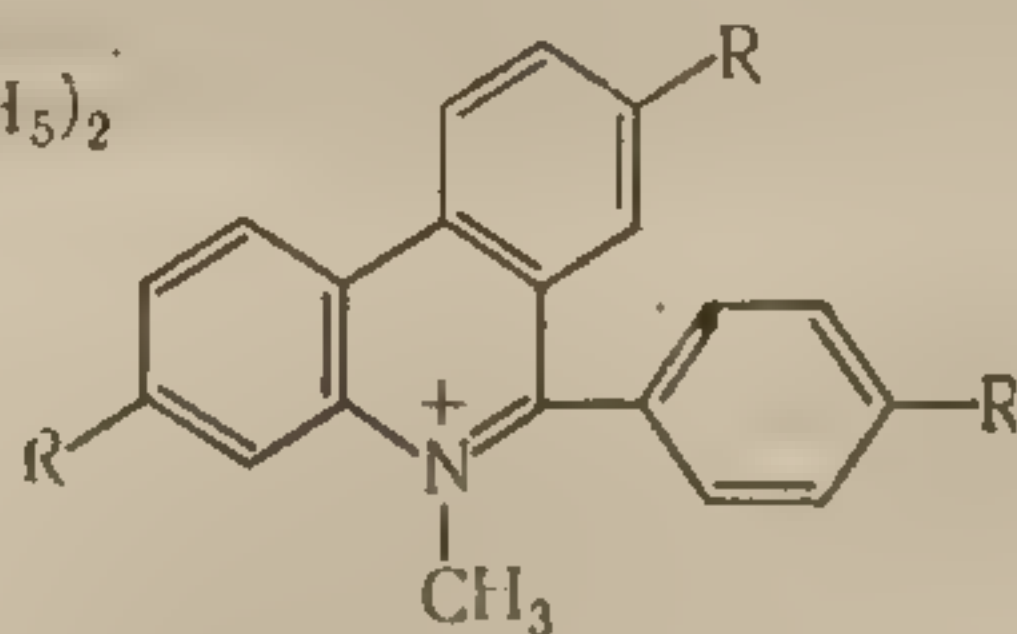
(41)



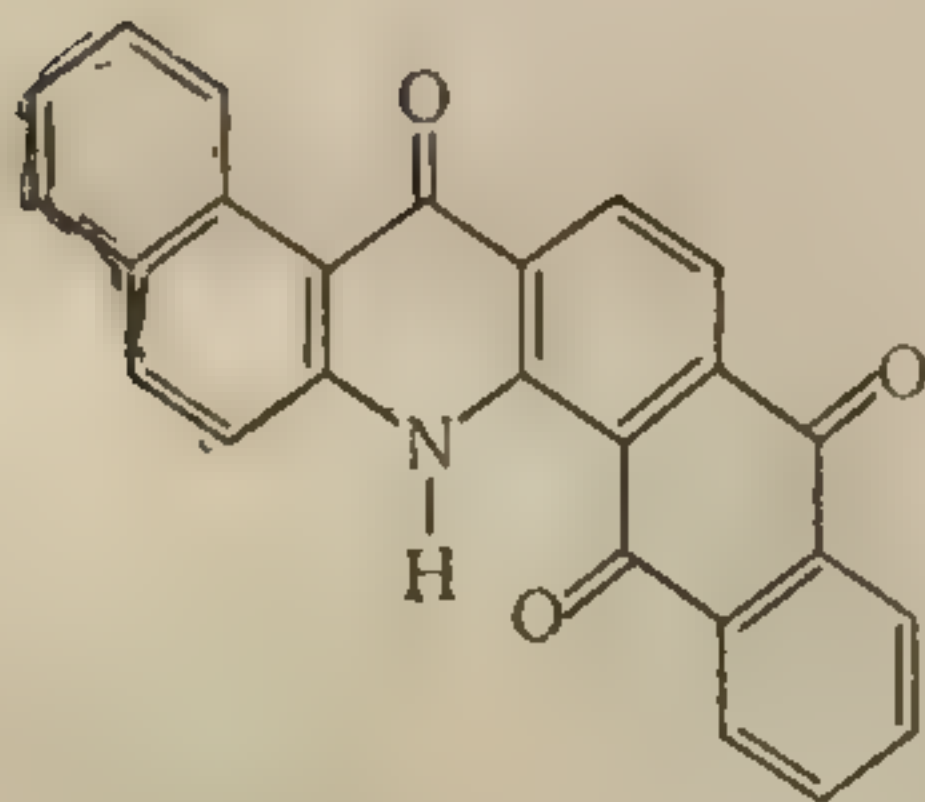
(42)



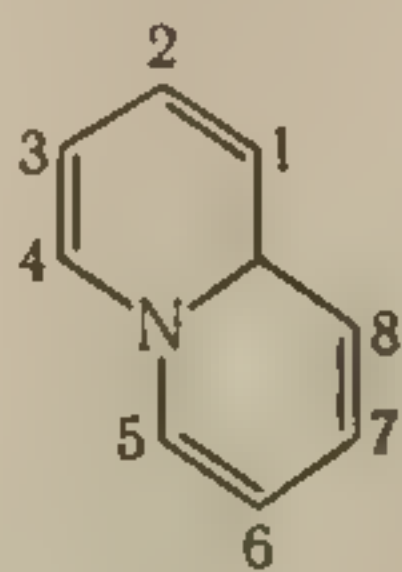
(43)



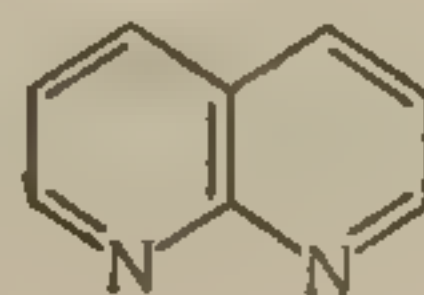
(44)



(45)



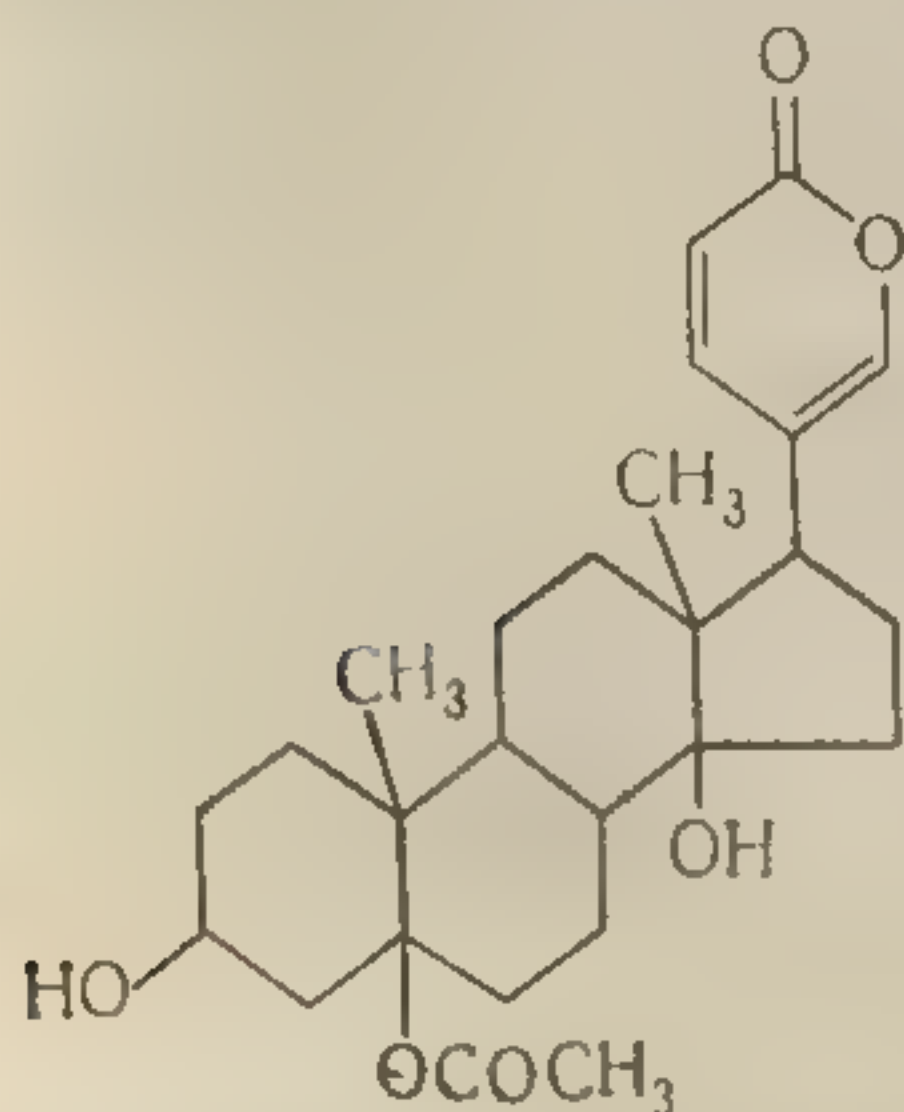
(46)



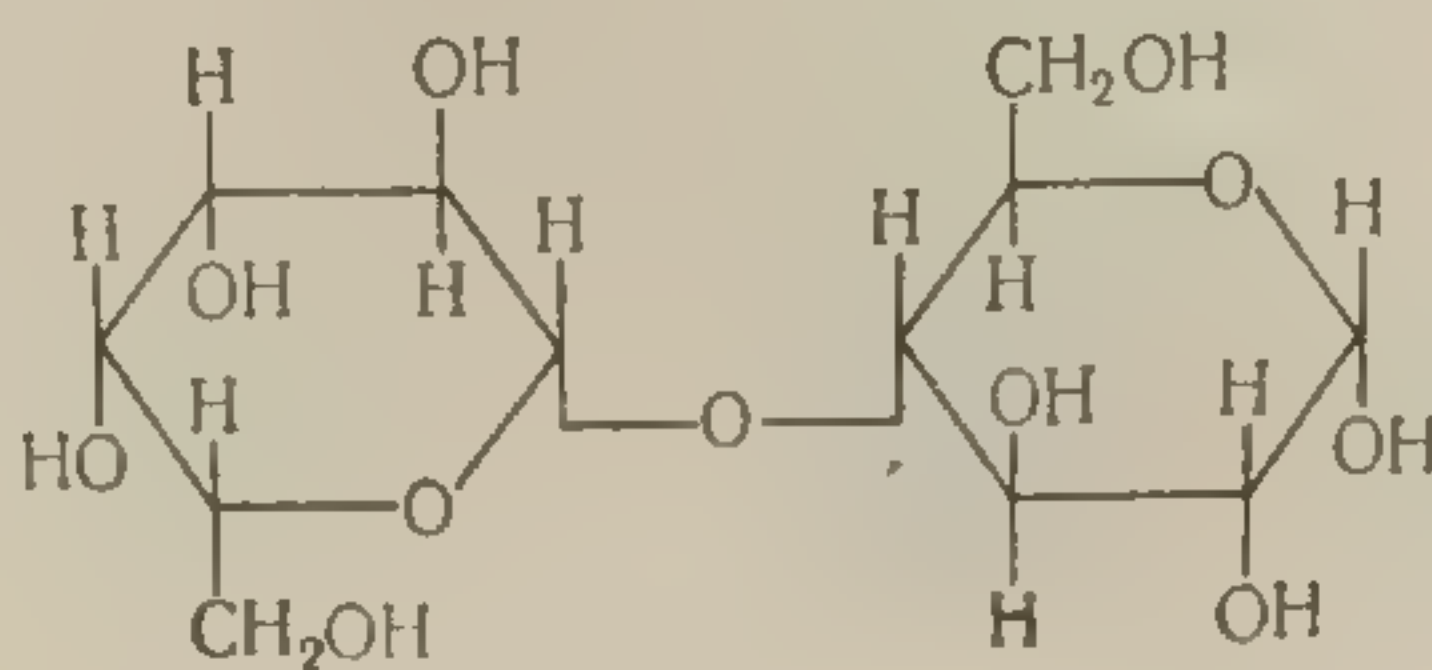
(47)



(54)

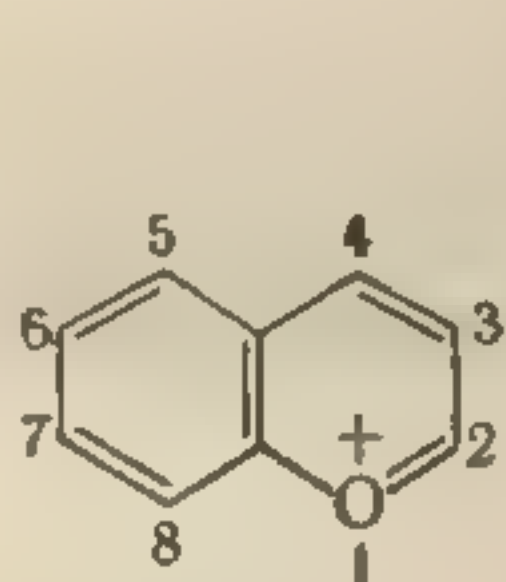
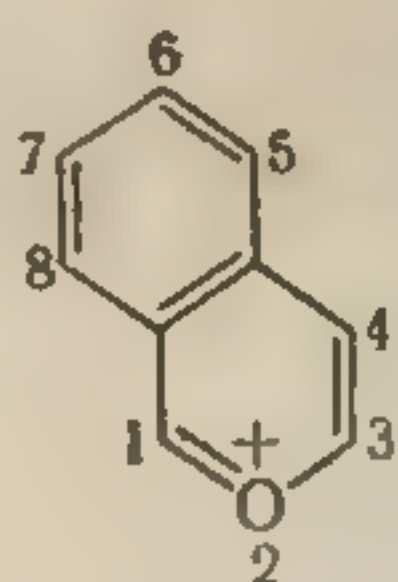
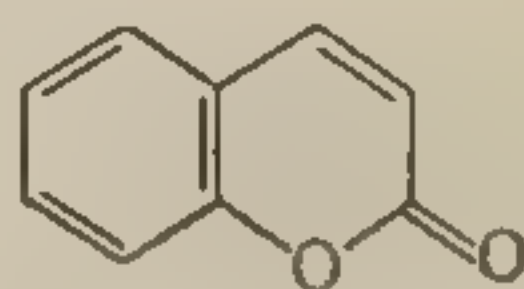
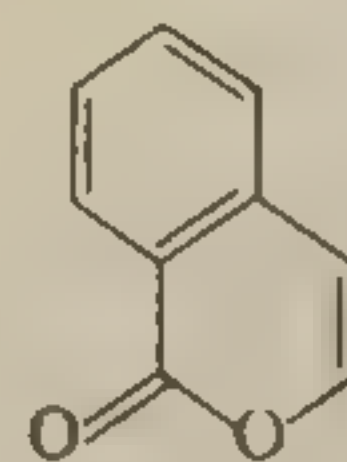
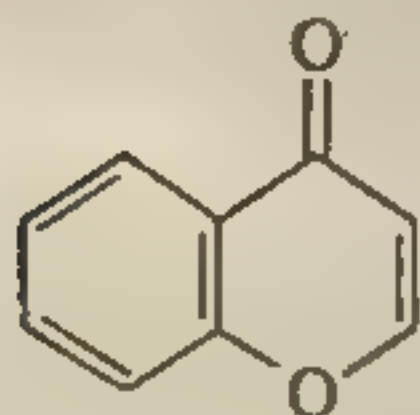
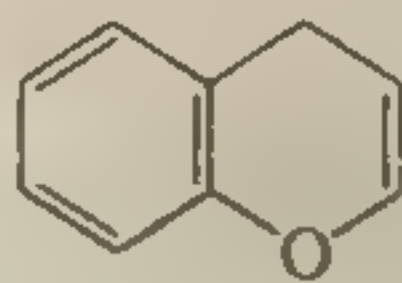
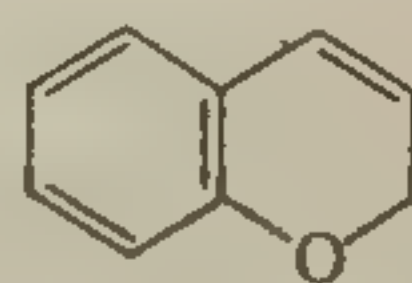
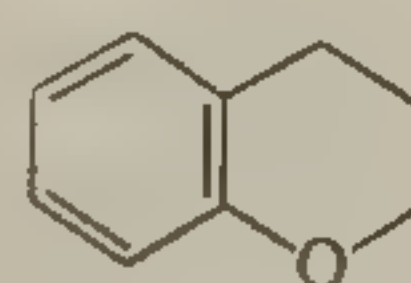


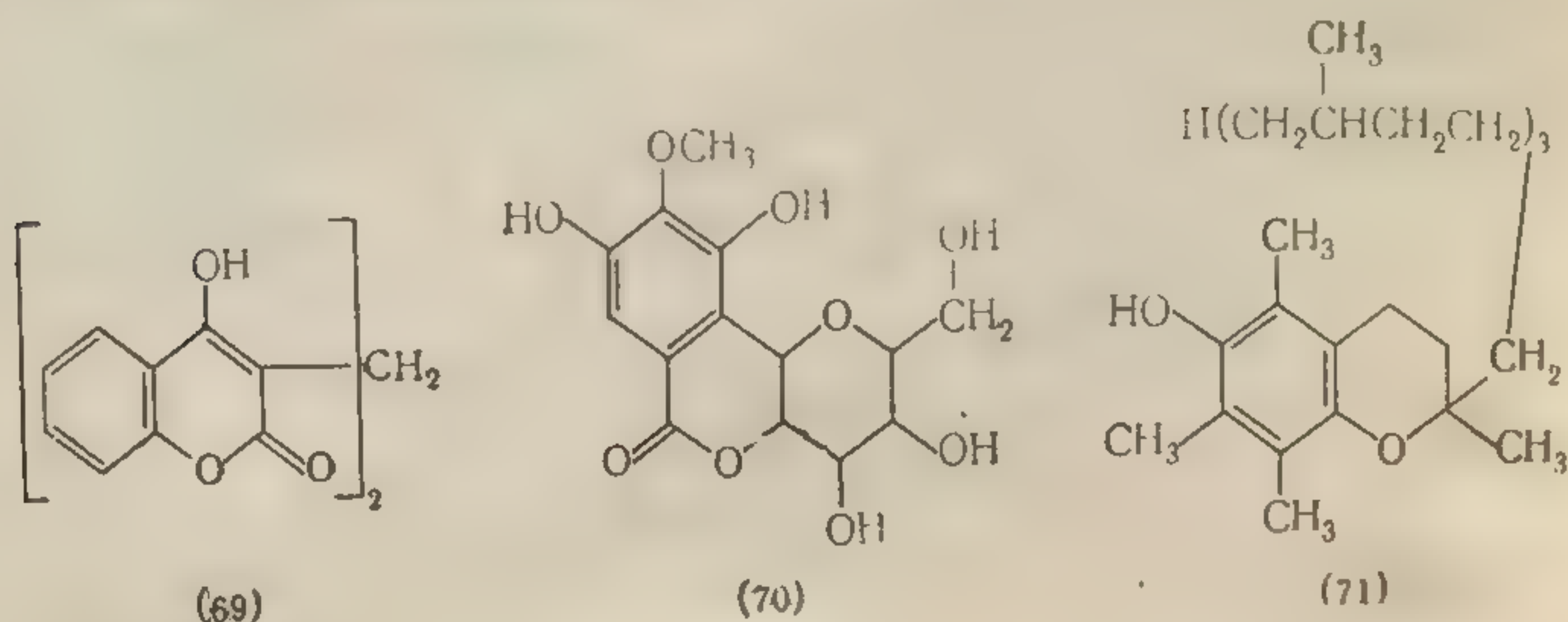
(59)



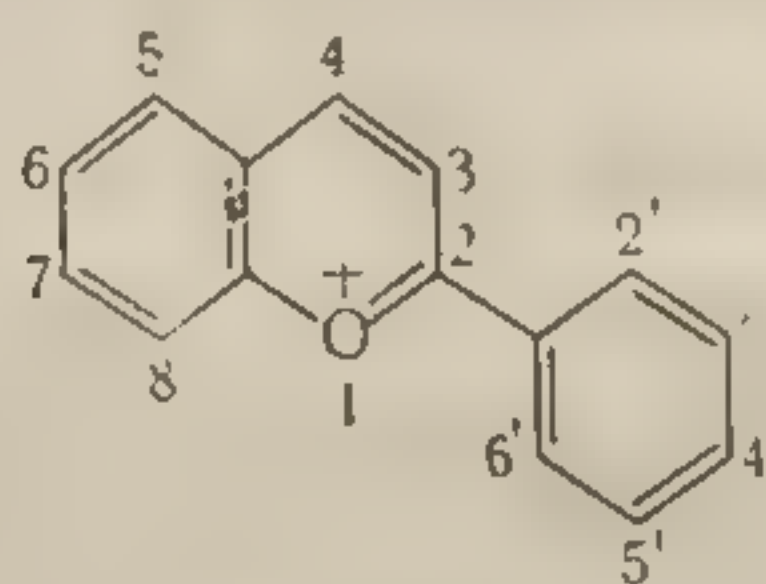
(60)

Монобензпироны и соли пирилия. Приводятся важнейшие монобензпроизводные, их тривиальные названия и системы нумерации атомов для 2,3- и 3,4-бензпроизводных (61—68). Простые производные этих бициклических систем встречаются в природе: дикумарин (69) — антикоагулянт крови, присутствующий в сладком клевере, умбеллиферон, герниарен и цитроптен (7-окси-, 7-метокси- и 5,7-диметоксикумарин соответственно), бергенин (70) [1], эвгенин (5-окси-7-метокси-2-метилхромон), витамин Е (71), витамин роста (см. также яды для рыб, стр. 153).

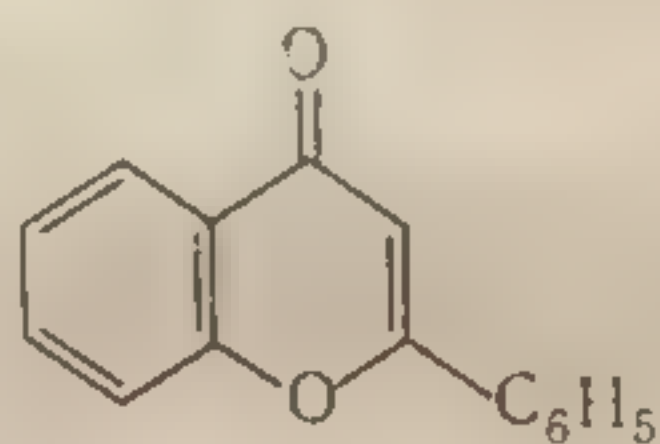
Ион бенз-
пирилия
(61)Ион изобенз-
пирилия
(62)Кумарин
(63)Изокумарин
(64)Хромон
(65)4H-Хромен
(66)2H-Хромен
(67)Хроман
(68)



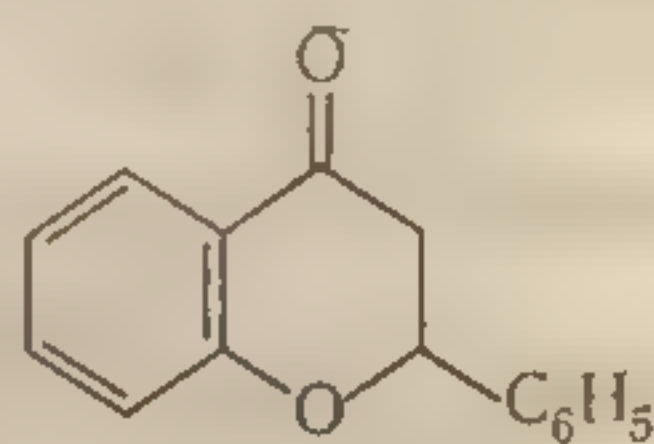
Целый ряд соединений, которые являются производными хромана и содержат фенильную группу в положении 2 или 3 (72—76), имеют еще большее значение.



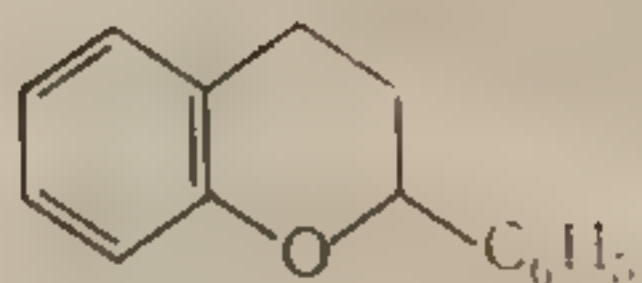
Ион флавилия
(72)



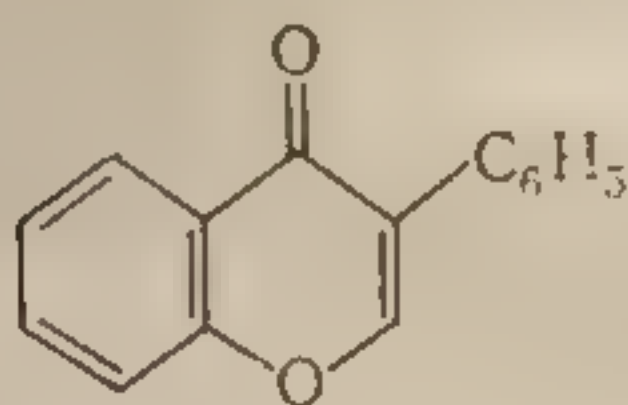
Флавор
(73)



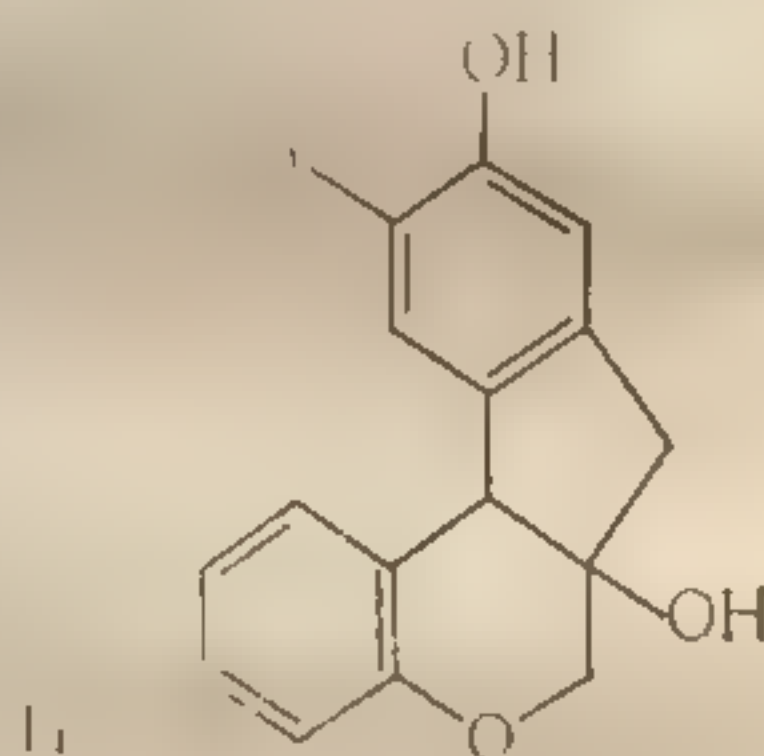
Флаванон
(74)



Флаван
(75)



Изофлавор
(76)



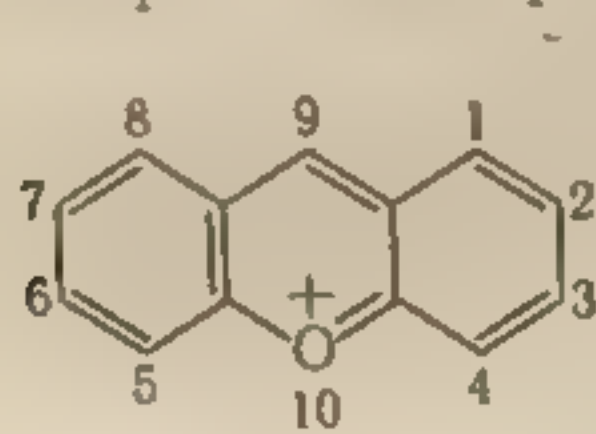
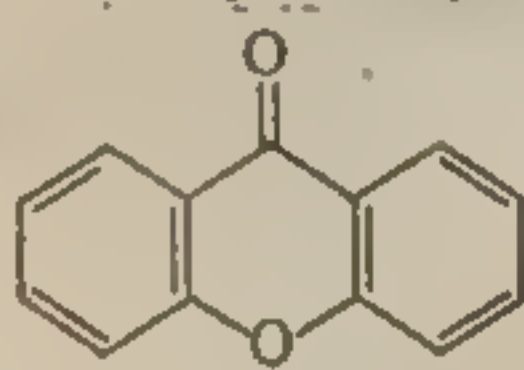
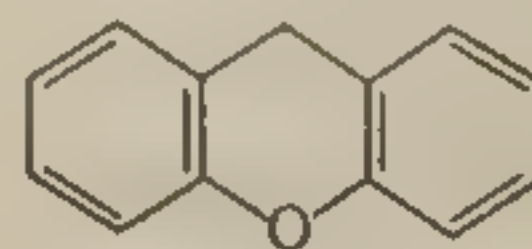
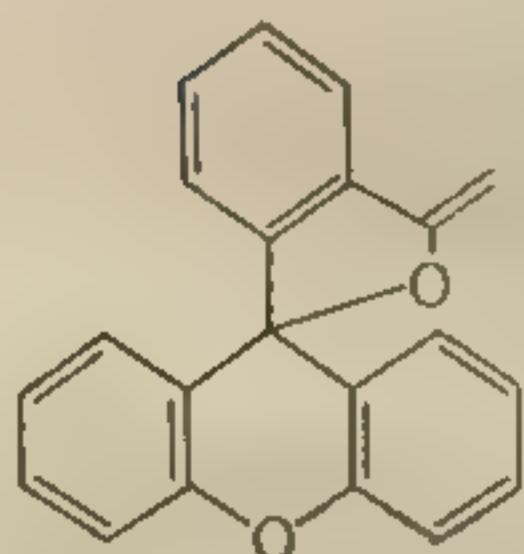
Антоцианидины — соли полиоксифлавилия [ср. (72)] — являются агликонами природных гликозидных пигментов антоцианинов, которые придают голубую или красную окраску цветам и плодам. Желтые или коричневые пигменты дерева, клеточного сока и т. д. являются полиоксипроизводными (73—76), в которых часть гидроксильных групп может быть метилирована или к ним присоединяются остатки сахаров. Из приведенной ниже таблицы можно видеть, что О-содержащие функциональные группы находятся в сходных положениях хроманового ядра.

Положение гидроксильных, метоксильных или гликозидных групп в природных пигментах

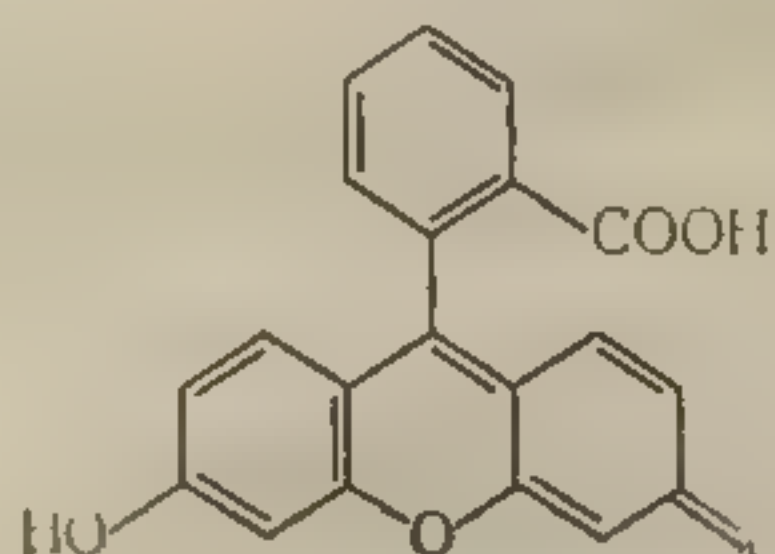
| Тип пигмента | Обычно | Часто | Редко |
|--------------|-------------|----------|--------------|
| Антоцианин | 3, 5, 7, 4' | 3', 5' | — |
| Флаван | 3, 5, 7, 4' | 6, 8, 3' | 2', 5' |
| Изофлаван | 5, 7, 4' | — | 6, 2', 3' |
| Флаванон | 5, 7, 4' | 3, 3' | 6, 8, 2', 5' |
| Флаван | 3, 5, 7, 4' | 2, 4, 3' | 5' |

Примерами соединений этой группы могут служить следующие соединения: пеларгонидин, цианидин и дельфинидин (хлориды 3, 5, 7, 4'-тетра-, 3, 5, 7, 3', 4'-пента- и 3, 5, 7, 3', 4', 5'-гексаоксифлавилия соответственно); робинетин, лутеолин, кверцетин (3, 7, 3', 4', 5'-пента-, 5, 7, 3', 4'-тетра- и 3, 5, 7, 3', 4'-пентаоксифлаванон); бьютин и эриодиктиол (7, 3', 4'-три- и 5, 7, 3', 4'-тетраоксифлаванон); катехин (*транс*-3, 5, 7, 3', 4'-пентаоксифлаван); генистеин (5, 7, 4'-триоксиизофлаван). Бразилин (77) — более сложное соединение этого же класса.

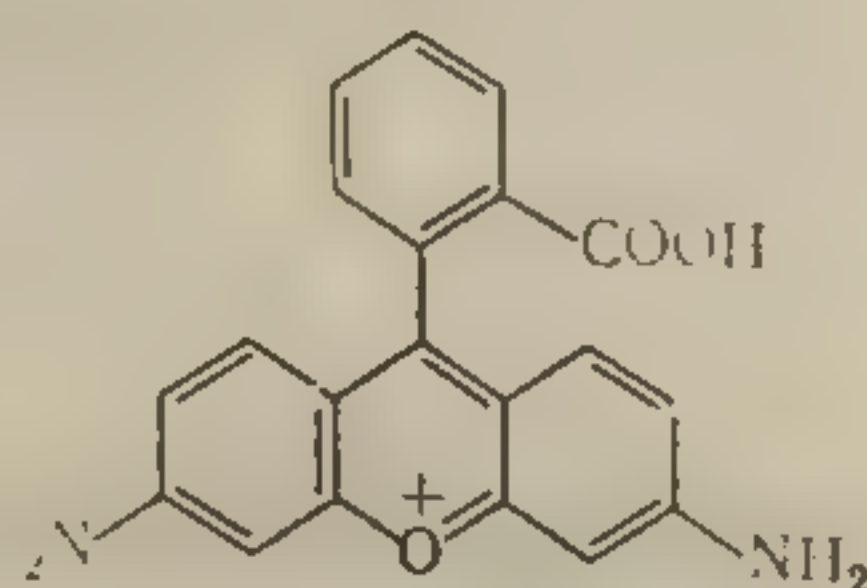
Дибензпироны и соли дибензпирилия. Родоначальные соединения и их названия см. формулы (78—80). Некоторые природные вещества содержат систему ксантона; так, эйксантон — это 1, 7-диоксиксантон, а гентиин — гликозид 1, 7-диокси-3-метоксиксантона. Флюоран (81), красители флюоресцеин (82) и родамин (83) структурно сходны. Эозин — натриевая соль 2, 4, 5, 7-тетрабромфлюоресцеина — применяется в качестве абсорбционного индикатора при аргентометрическом титровании галогенидов.

Ион ксантилия
(78)Ксантон*
(79)Ксантен
(80)

(81)



(82)

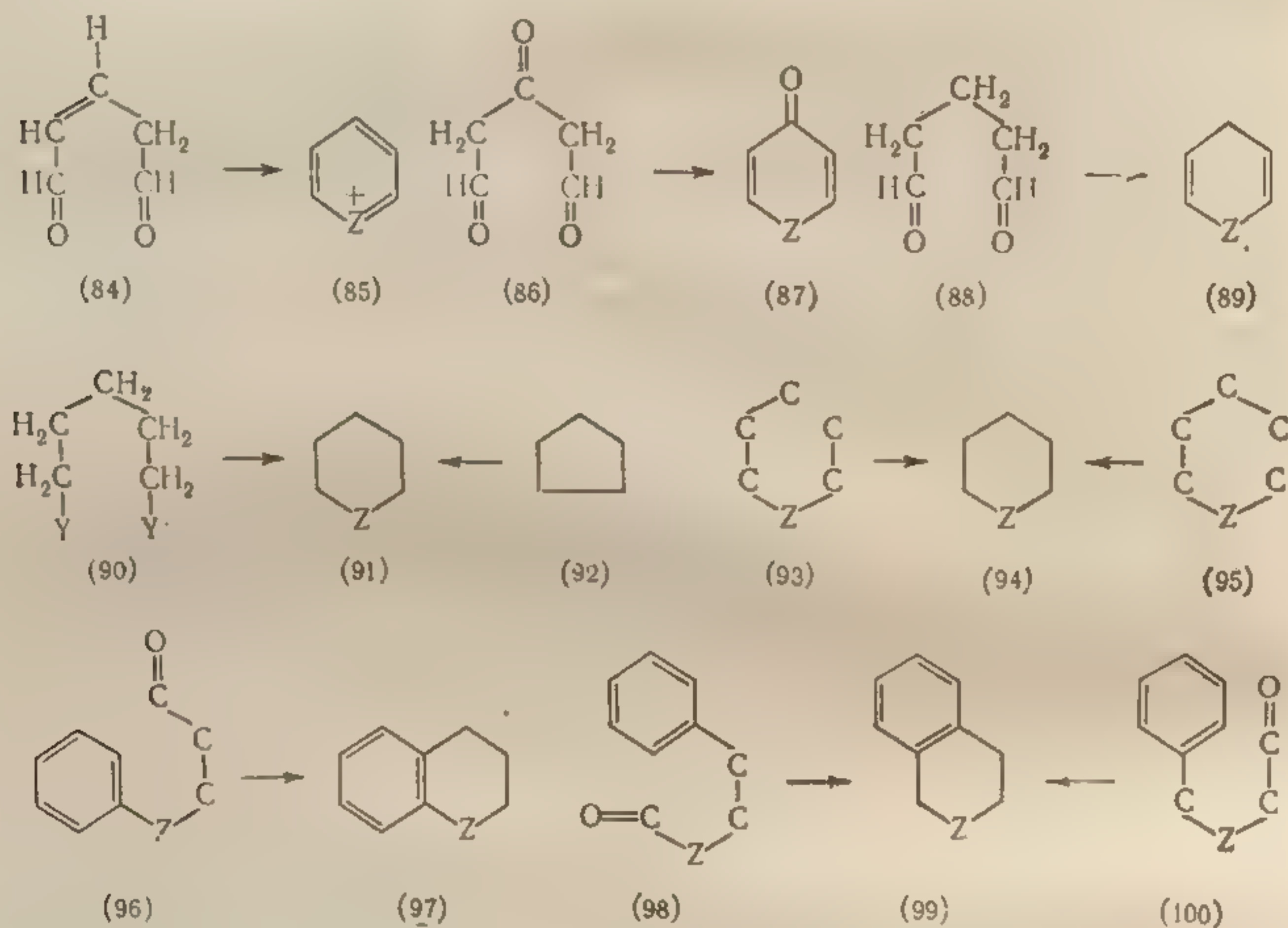


(83)

* В Chemical Abstracts чаще употребляется название 9-ксантенон.

СИНТЕЗЫ ЦИКЛОВ

Методы синтеза можно разбить на два основных типа: методы, которые включают образование только C—Z-связи, и методы, при которых образуется одна или две C—C-связи. В общем синтезы первого типа чаще используются для получения моноциклических соединений, а синтезы второго типа — для получения бензопроизводных. Если при образовании C—Z-связи происходит замыкание цикла, то исходное вещество или промежуточно образующийся продукт реакции содержит цепь из пяти атомов углерода. Степень ненасыщенности образующегося гетероциклического соединения зависит от характера этой цепи: пентен-2-дионы-1,5 или пентантрионы-1,3,5 дают ароматические соединения (84 → 85; 86 → 87); пентандионы-1,5 дают дигидропроизводные (88 → 89) (которые иногда окисляются *in situ*); другие 1,5-дизамещенные пентана и некоторые циклопентаны образуют тетра- и гексагидропроизводные (90, 92 → 91).



Среди методов, включающих образование углерод-углеродной связи, синтезы, при которых образуется связь C₃—C₄ (93 → 94), получили более широкое распространение, чем реакции, включающие образование связи C₂—C₃ (95 → 94).

К методам этого типа относятся некоторые реакции замыкания цикла, протекающие при взаимодействии карбонильной группы

с ароматическим кольцом (96 → 97; 98, 100 → 99). Известны также синтезы Дильса — Альдера и пиролизические методы, когда одновременно образуется более одной С—С-связи.

Ниже приводятся наиболее известные методы синтеза, основанные на использовании ациклических исходных веществ.

| Соединения | Название синтеза | Стр. | Тип реакции |
|---|-----------------------------------|-------|-------------|
| Пиридины | Реакция Ганча | 40 | 88 → 89 |
| Дигидропиридины | | 44 | 93 → 94 |
| Пиперидины, тетрагидропираны | — | 44 | 96 → 97 |
| Хинолины, замещенные в бензольном кольце | Синтез Скраупа | 38 | 84 → 85 |
| Хинолины, замещенные в пиридиновом кольце | Синтезы Фридлендера и Пфитцингера | 43 | 96 → 97 |
| Хинолоны | Конденсация β-кетозэфиров | 45 | 98 → 99 |
| 3, 4-Дигидроизохинолины | Реакция Бишлера — Напиральского | 46 | 95 → 94 |
| Тетрагидроизохинолины | Синтез Пиктэ — Шпенглера | 45 | 100 → 99 |
| Изохинолины | Синтез Померанца — Фрича | 43 | 96 → 97 |
| Акридины | Синтез Беритсена и др. | 45 | 98 → 99 |
| Фенантридины | — | 39 | 86 → 87 |
| Пироны | — | 35—40 | 84 → 85 |
| Тиопироны | — | | 88 → 89 |
| Соли пирилия | Синтез Костанецкого — Робинсона | 39 | 84 → 85 |
| Кумарины | Метод Симониса | 43 | 96 → 97 |
| Хромоны | Синтез Пехмана | 43 | 96 → 97 |
| Хромоны | — | 43 | 96 → 97 |
| Кумарины | — | 43 | 96 → 97 |
| Ксантоны | — | 43 | 96 → 97 |

Далее приводятся ссылки на методы получения тех же циклических систем из других гетероциклических соединений.

| Класс соединений | Исходные вещества | Стр. |
|------------------|--------------------------|---------|
| Пиридины | Ди- и тетрагидропиридины | 110—111 |
| | Фураны | 176 |
| | Пирролы | 181 |
| | Пиридины | 56 |
| Соли пиридиния | | |

Продолжение

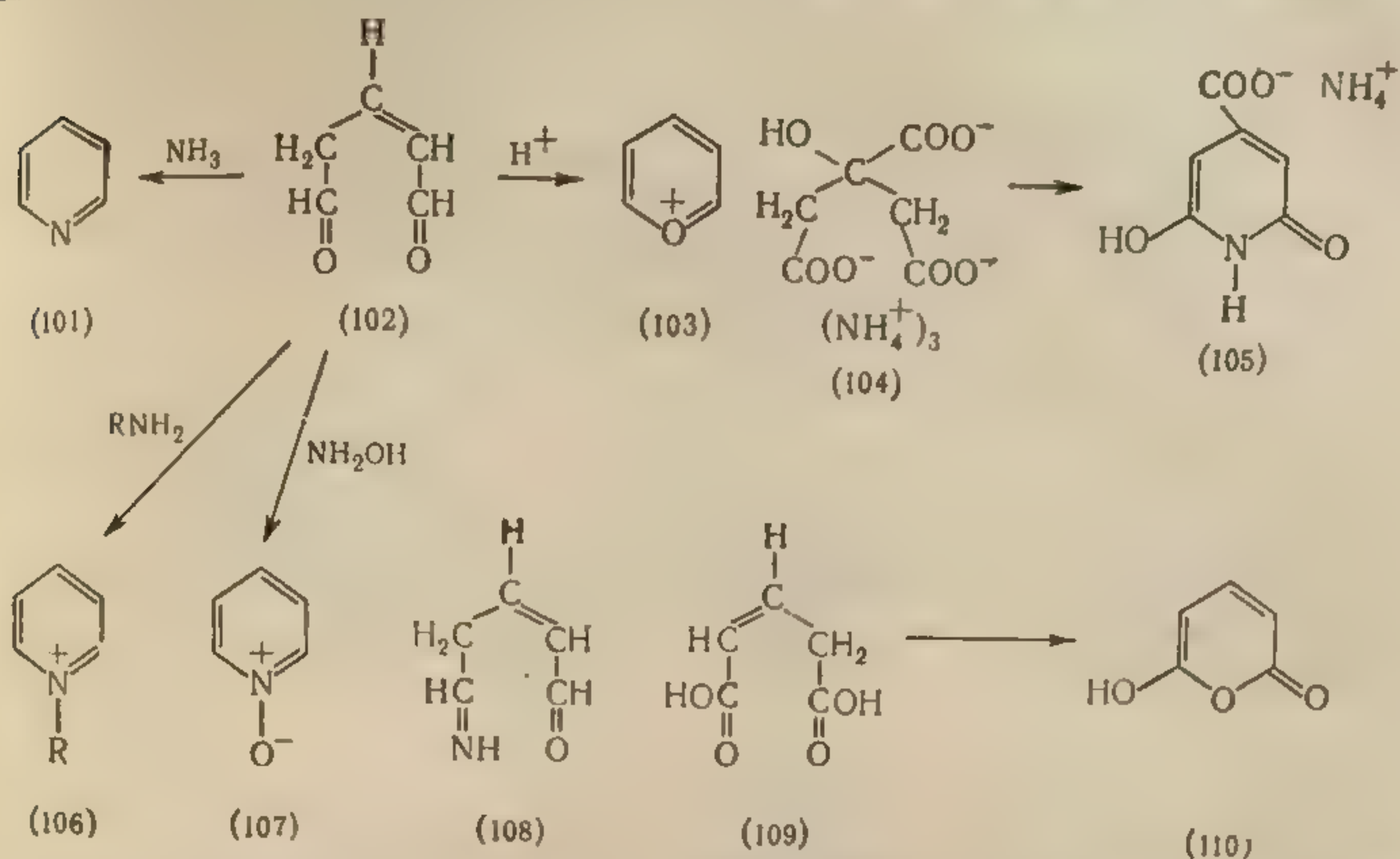
| Класс соединений | Исходные вещества | Стр. |
|-----------------------------|----------------------|-------|
| N-Окиси пиридинов | Пиридины | 57 |
| Пиридоны | Пироны | 65 |
| | Пиридины | 61 |
| | N-Окиси пиридинов | 104 |
| | Соединения пиридиния | 62 |
| | Галогенопиридины | 85 |
| | Аминопиридины | 94 |
| | Алкоксипиридины | 88 |
| Дипиридины | Пиридин | 70 |
| Дигидропиридины | Пиридины | 69 |
| | Соли пиридиния | 69 |
| Тетрагидропиридины | Пиридины | 69 |
| Пиперидины | Пиридины | 69—70 |
| Пироны | Соли пирилия | 63 |
| Соли пирилия и бенз-пирилия | Пироны | 92 |
| Соли тиапирилия | Соли пирилия | 65 |
| Хромоны | Кумариноны-3 | 204 |
| Хинолины | Индоны | 181 |
| | Дигидрохинолины | 110 |
| Изохинолины | Фталимиды | 202 |
| | Дигидроизохинолины | 110 |
| Карболины | Индоны | 174 |

ЗАМЫКАНИЕ ЦИКЛОВ, НЕ ВКЛЮЧАЮЩЕЕ ОБРАЗОВАНИЯ
УГЛЕРОД-УГЛЕРОДНОЙ СВЯЗИ

Из пентен-2-дионон-1, 5. Замыкание цикла глутаконового альдегида (102) приводит к образованию пиридина (101), его N-окиси (107) и катионов пиридиния (106) и пирилия (103) [2]. Аналогичным образом реагируют производные глутаконового диальдегида, соответствующие дикетоны и моноимины [ср. (108)]. В том случае, если одна или обе карбонильные группы превращаются в карбоксильные или их производные, образуются α -пиридоны или α -пироны; например, цитрат аммония (104) при нагревании дает цитразинат аммония (105) [вероятно, с промежуточным образованием олефина; ср. (102)]. Глутаконовая кислота (109) образует ангидрид (110).

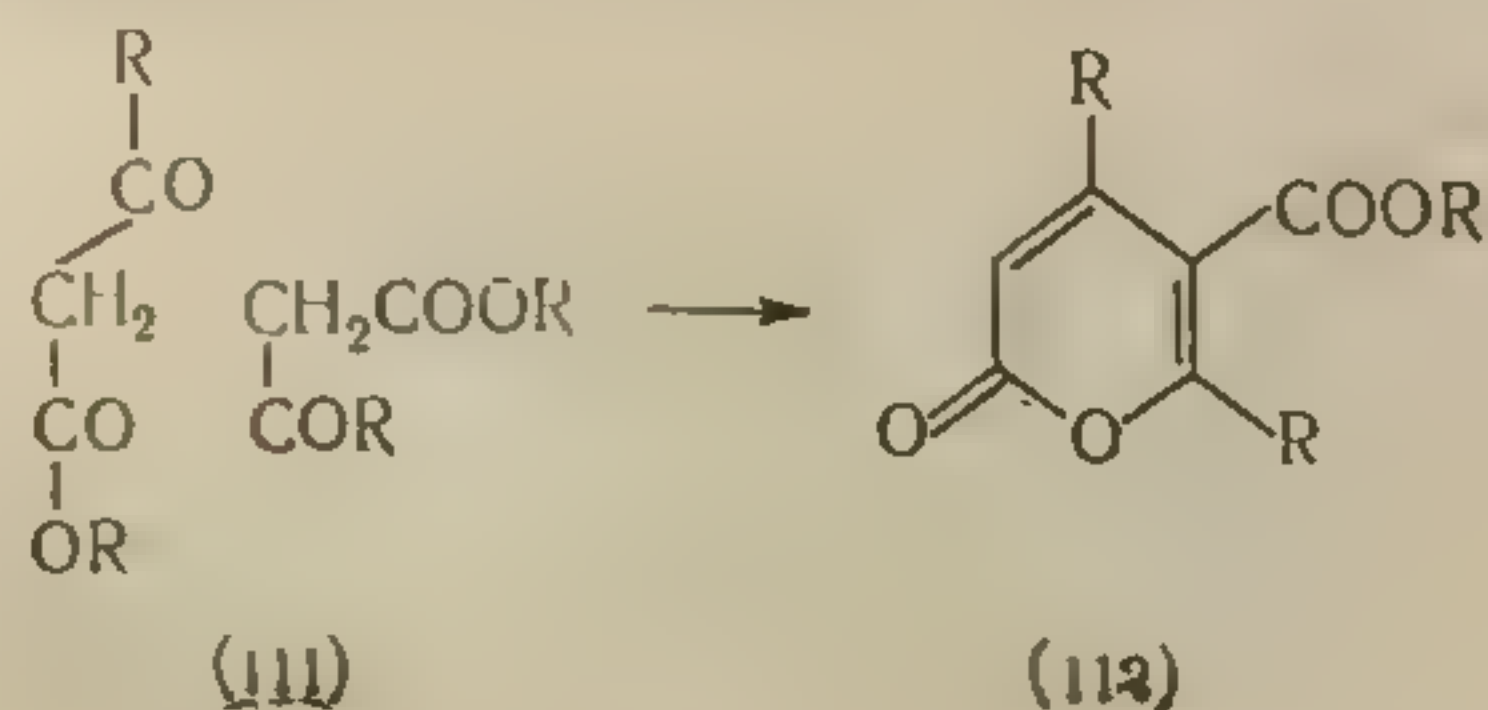


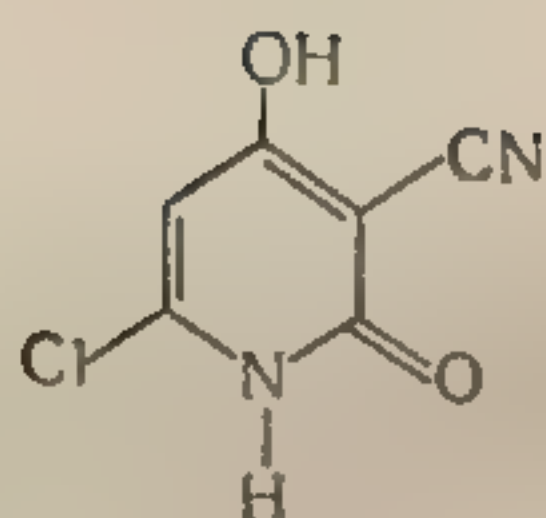
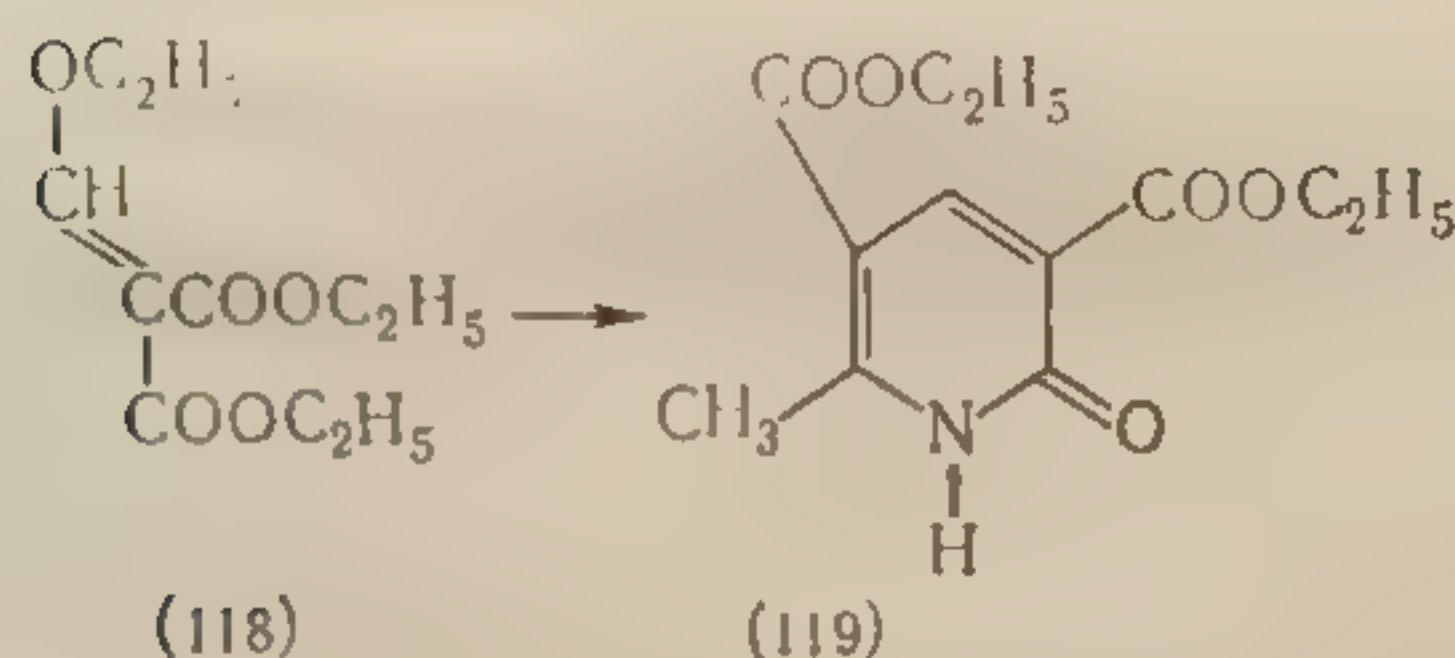
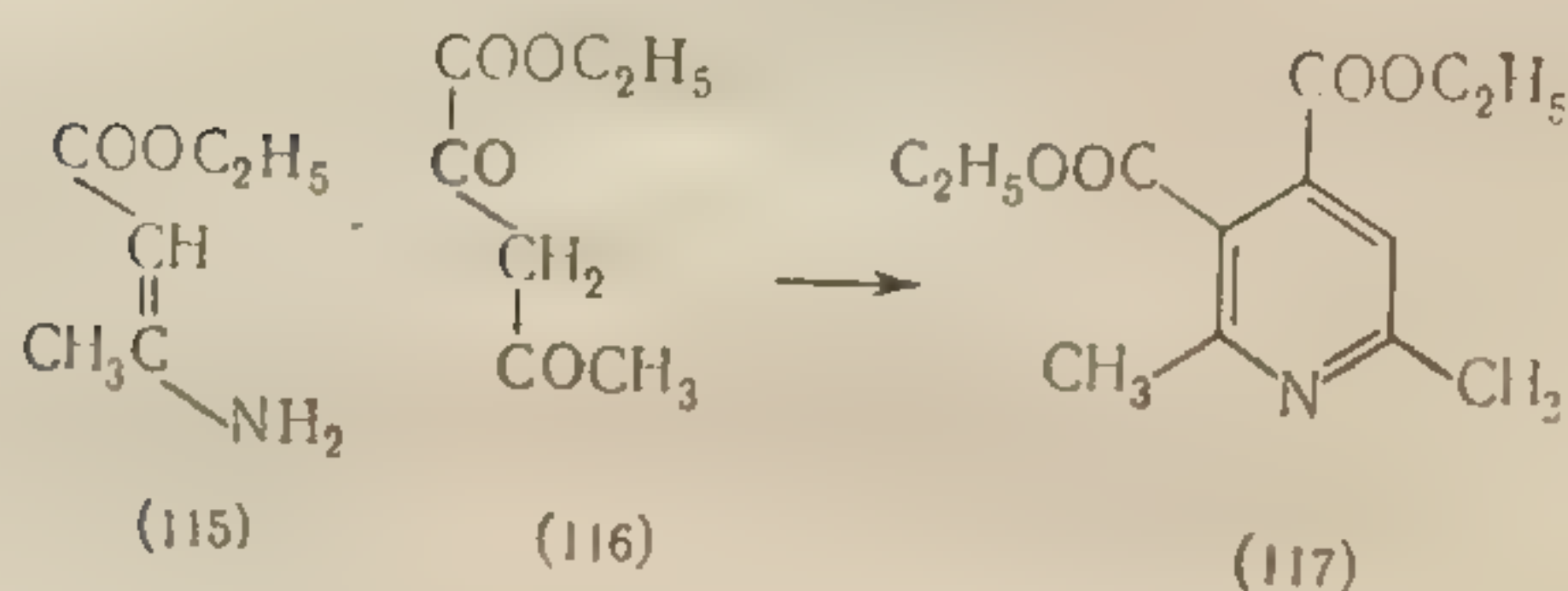
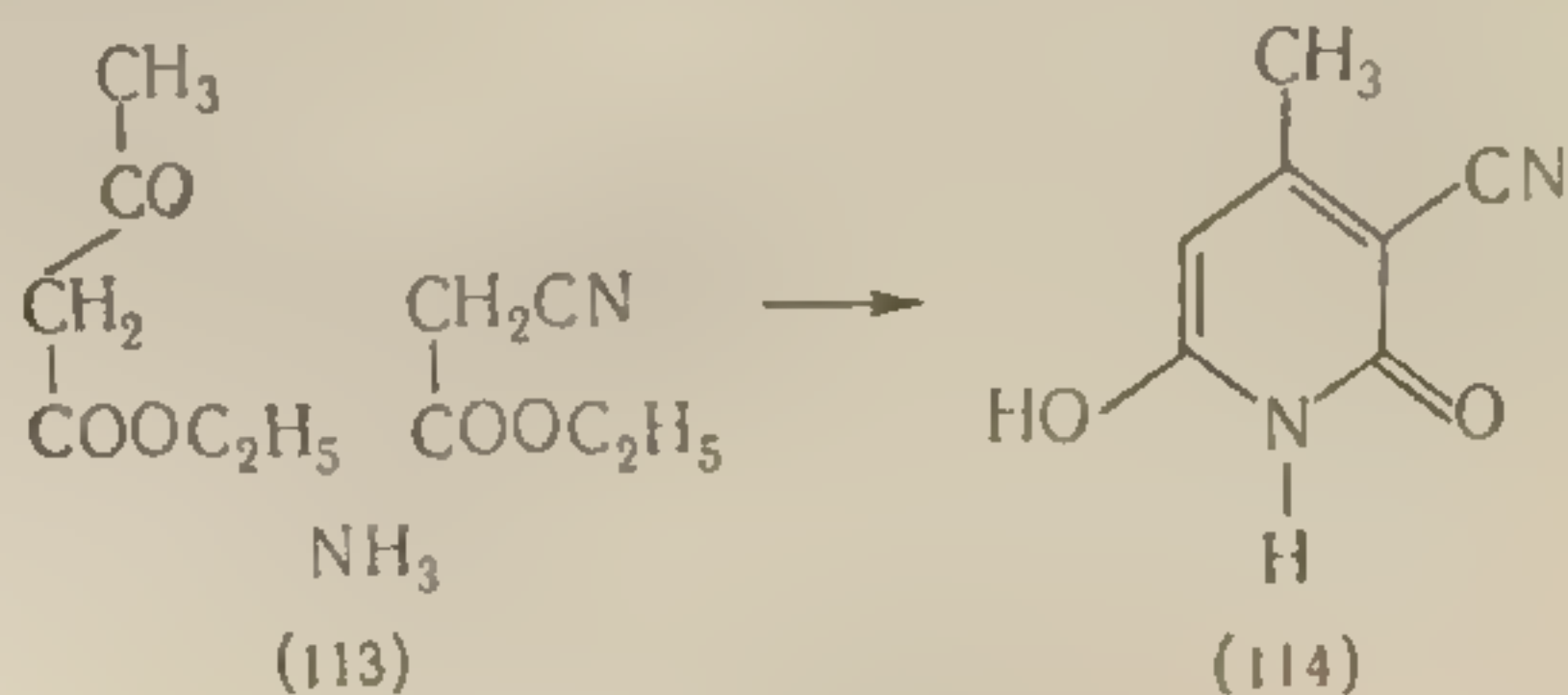
Обычно при конденсации в *in situ* образуются оксиянтарная кислота в линовую кислоту (112; R = уксусной кислоты (111; R = кислоты (111; R = CH₃) гидрацетовой кислоты (112 HCl в в дегидрацетовую рон-2) при обработке водные в-ые пиридина могут в-е аммака [пример: в-е аммака (113-118) и аммака (119); хлора т-спривольно)]. Двухная связь в соедин-ельного кольца; так, в-е аммака (113, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175, 176, 177, 178, 179, 180, 181, 182, 183, 184, 185, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 192, 193, 194, 195, 196, 197, 198, 199, 200, 201, 202, 203, 204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222, 223, 224, 225, 226, 227, 228, 229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 244, 245, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 253, 254, 255, 256, 257, 258, 259, 260, 261, 262, 263, 264, 265, 266, 267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274, 275, 276, 277, 278, 279, 280, 281, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292, 293, 294, 295, 296, 297, 298, 299, 300, 301, 302, 303, 304, 305, 306, 307, 308, 309, 310, 311, 312, 313, 314, 315, 316, 317, 318, 319, 320, 321, 322, 323, 324, 325, 326, 327, 328, 329, 330, 331, 332, 333, 334, 335, 336, 337, 338, 339, 340, 341, 342, 343, 344, 345, 346, 347, 348, 349, 350, 351, 352, 353, 354, 355, 356, 357, 358, 359, 360, 361, 362, 363, 364, 365, 366, 367, 368, 369, 370, 371, 372, 373, 374, 375, 376, 377, 378, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 385, 386, 387, 388, 389, 390, 391, 392, 393, 394, 395, 396, 397, 398, 399, 400, 401, 402, 403, 404, 405, 406, 407, 408, 409, 410, 411, 412, 413, 414, 415, 416, 417, 418, 419, 420, 421, 422, 423, 424, 425, 426, 427, 428, 429, 430, 431, 432, 433, 434, 435, 436, 437, 438, 439, 440, 441, 442, 443, 444, 445, 446, 447, 448, 449, 450, 451, 452, 453, 454, 455, 456, 457, 458, 459, 460, 461, 462, 463, 464, 465, 466, 467, 468, 469, 470, 471, 472, 473, 474, 475, 476, 477, 478, 479, 480, 481, 482, 483, 484, 485, 486, 487, 488, 489, 490, 491, 492, 493, 494, 495, 496, 497, 498, 499, 500, 501, 502, 503, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 512, 513, 514, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 522, 523, 524, 525, 526, 527, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 537, 538, 539, 540, 541, 542, 543, 544, 545, 546, 547, 548, 549, 550, 551, 552, 553, 554, 555, 556, 557, 558, 559, 560, 561, 562, 563, 564, 565, 566, 567, 568, 569, 570, 571, 572, 573, 574, 575, 576, 577, 578, 579, 580, 581, 582, 583, 584, 585, 586, 587, 588, 589, 590, 591, 592, 593, 594, 595, 596, 597, 598, 599, 600, 601, 602, 603, 604, 605, 606, 607, 608, 609, 610, 611, 612, 613, 614, 615, 616, 617, 618, 619, 620, 621, 622, 623, 624, 625, 626, 627, 628, 629, 630, 631, 632, 633, 634, 635, 636, 637, 638, 639, 640, 641, 642, 643, 644, 645, 646, 647, 648, 649, 650, 651, 652, 653, 654, 655, 656, 657, 658, 659, 660, 661, 662, 663, 664, 665, 666, 667, 668, 669, 670, 671, 672, 673, 674, 675, 676, 677, 678, 679, 680, 681, 682, 683, 684, 685, 686, 687, 688, 689, 690, 691, 692, 693, 694, 695, 696, 697, 698, 699, 700, 701, 702, 703, 704, 705, 706, 707, 708, 709, 710, 711, 712, 713, 714, 715, 716, 717, 718, 719, 720, 721, 722, 723, 724, 725, 726, 727, 728, 729, 730, 731, 732, 733, 734, 735, 736, 737, 738, 739, 740, 741, 742, 743, 744, 745, 746, 747, 748, 749, 750, 751, 752, 753, 754, 755, 756, 757, 758, 759, 760, 761, 762, 763, 764, 765, 766, 767, 768, 769, 770, 771, 772, 773, 774, 775, 776, 777, 778, 779, 780, 781, 782, 783, 784, 785, 786, 787, 788, 789, 790, 791, 792, 793, 794, 795, 796, 797, 798, 799, 800, 801, 802, 803, 804, 805, 806, 807, 808, 809, 810, 811, 812, 813, 814, 815, 816, 817, 818, 819, 820, 821, 822, 823, 824, 825, 826, 827, 828, 829, 830, 831, 832, 833, 834, 835, 836, 837, 838, 839, 840, 841, 842, 843, 844, 845, 846, 847, 848, 849, 850, 851, 852, 853, 854, 855, 856, 857, 858, 859, 860, 861, 862, 863, 864, 865, 866, 867, 868, 869, 870, 871, 872, 873, 874, 875, 876, 877, 878, 879, 880, 881, 882, 883, 884, 885, 886, 887, 888, 889, 890, 891, 892, 893, 894, 895, 896, 897, 898, 899, 900, 901, 902, 903, 904, 905, 906, 907, 908, 909, 910, 911, 912, 913, 914, 915, 916, 917, 918, 919, 920, 921, 922, 923, 924, 925, 926, 927, 928, 929, 930, 931, 932, 933, 934, 935, 936, 937, 938, 939, 940, 941, 942, 943, 944, 945, 946, 947, 948, 949, 950, 951, 952, 953, 954, 955, 956, 957, 958, 959, 960, 961, 962, 963, 964, 965, 966, 967, 968, 969, 970, 971, 972, 973, 974, 975, 976, 977, 978, 979, 980, 981, 982, 983, 984, 985, 986, 987, 988, 989, 990, 991, 992, 993, 994, 995, 996, 997, 998, 999, 1000.



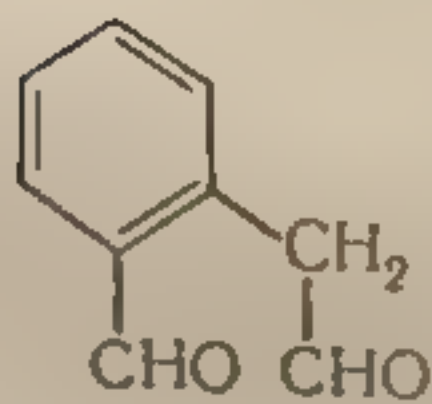
Обычно при конденсации альдольного типа с последующей циклизацией *in situ* образуются пентен-2-дионы-1,5. Так, яблочная (оксиянтарная) кислота в присутствии серной кислоты дает кумалиновую кислоту (112; R = H), вероятно, через стадию формилуксусной кислоты (111; R = H), а метиловый эфир ацетоуксусной кислоты (111; R = CH₃) превращается в метиловый эфир изодегидрацетовой кислоты (112; R = CH₃) при действии H₂SO₄ или HCl и в дегидрацетовую кислоту (3-ацетил-4-окси-6-метилпирон-2) при обработке водным раствором бикарбоната натрия. Производные пиридина могут быть получены с использованием атома азота аммиака [пример: реакция Гуареши β-кетозэфиров с циануксусным эфиром (113 → 114)] или соединения, содержащего циан- или аминогруппу [примеры: (115) + (116) → (117); (115) + (118) → (119); хлорангидрид циануксусной кислоты → (120) (самопроизвольно)].

Двойная связь в соединениях типа (102) может быть частью бензольного кольца; так, гомофталевый альдегид (121) образует изохинолин, его N-окись — соли 3,4-бензпирилия, а также соли 2-алкил- и 2-арилизохинолиния [(121 → 122), реагенты те же, что и на схемах (101—103; 106—107)]. Гомофталевая кислота образует ангидрид и имид (123; Z = O; NH).

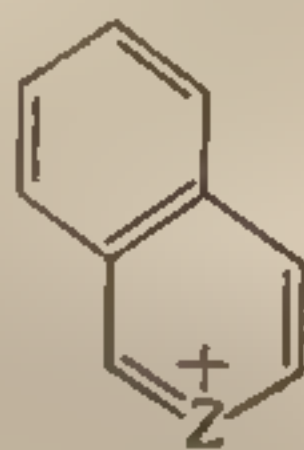




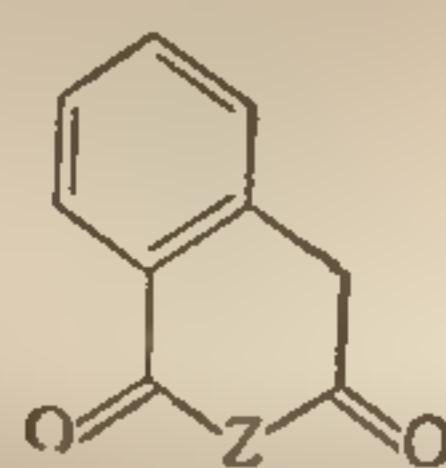
(120)



(121)



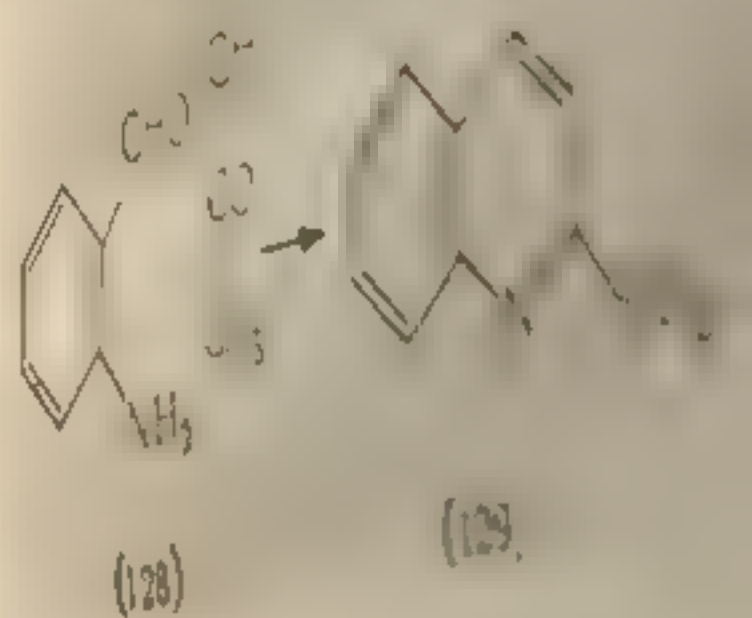
(122)



(123)

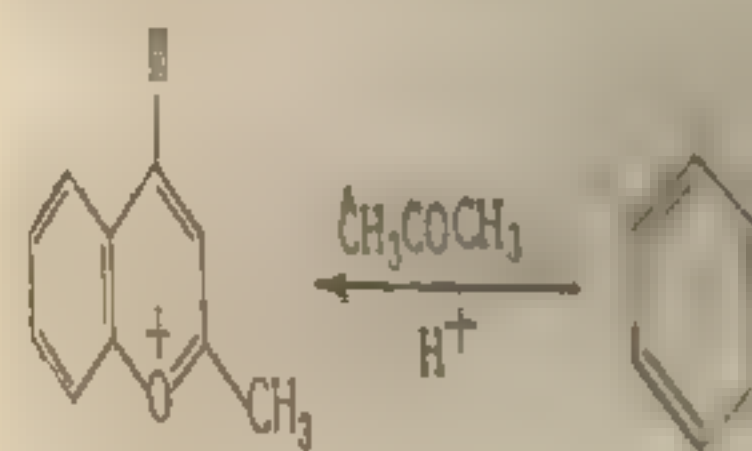
Превращение катионов пирилия в пиридины, катионы пиридины и катионы тиапирилия и α -пиронов в α -пиридоны (см. стр. 65) происходит через структуры с открытой цепью (102).

Непредельные дионы и енонимы типа (102, 108) реагируют в своих моноенольных формах (124); бензопроизводные этих енольных форм (126) циклизуются аналогичным путем (126 \rightarrow 125, 127). Аминопроизводные (126; Z = NH), которые обычно циклизуются самопроизвольно, часто получают *in situ* восстановлением нитросоединений [примеры: *o*-нитрокоричная кислота + $(\text{NH}_4)_2\text{S}$ или $\text{Fe}(\text{OH})_2 \rightarrow$ карбостирин; *o*-нитробензальацетофенон + Zn + $\text{NH}_4\text{Cl} \rightarrow$ 2-фенилхинолин]. Так же как в моноцикли-

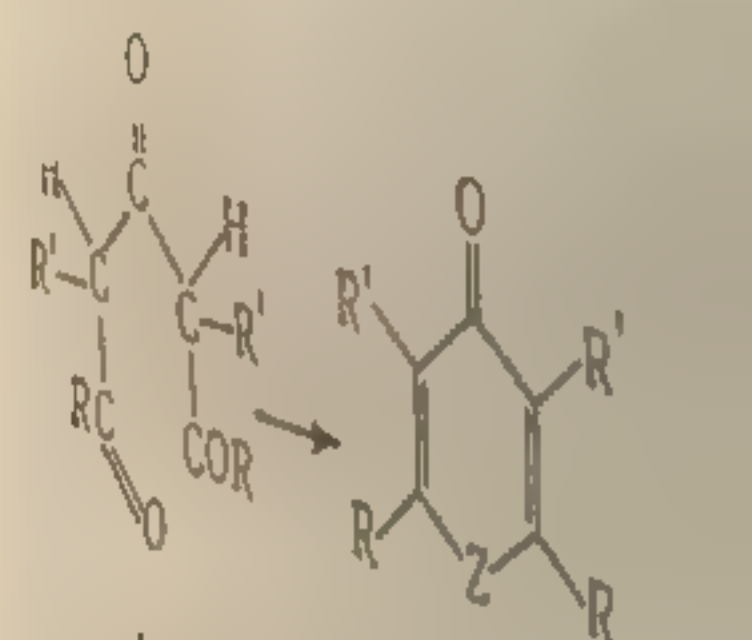


(128)

(129)

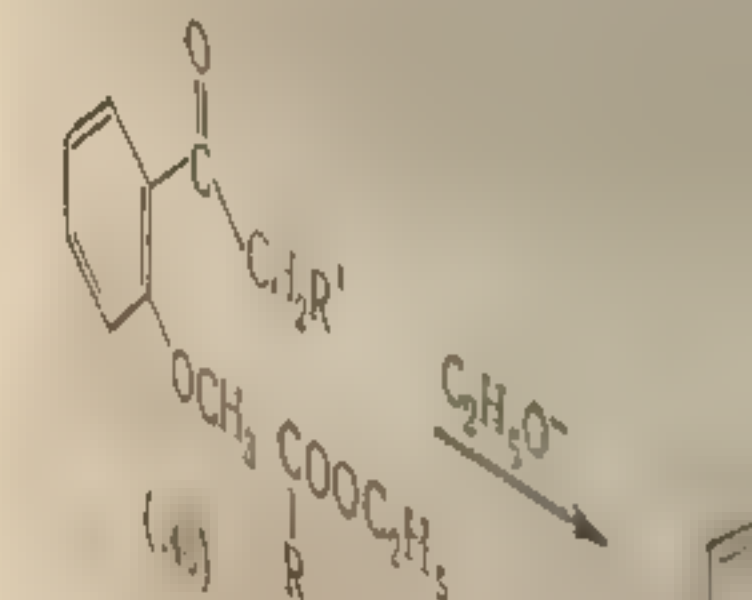


(130)

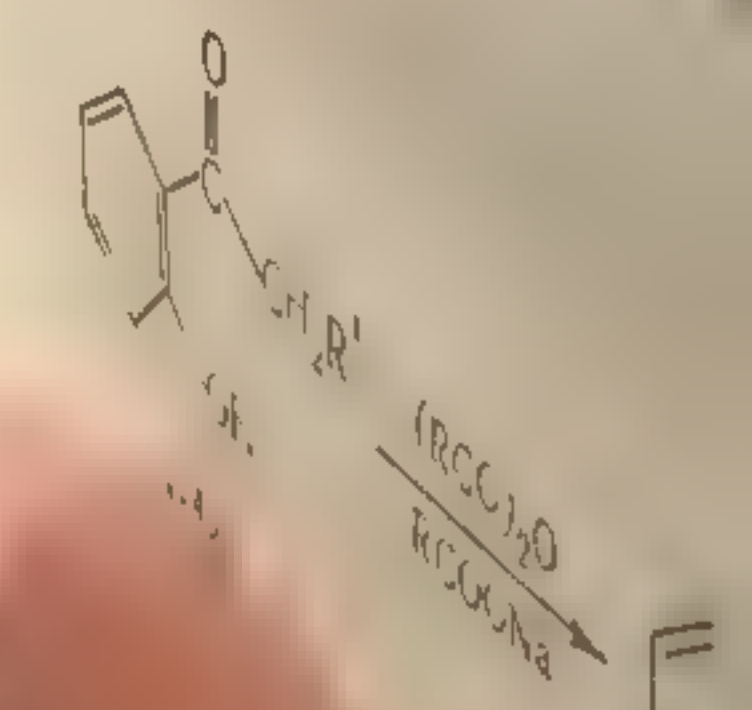


(135)

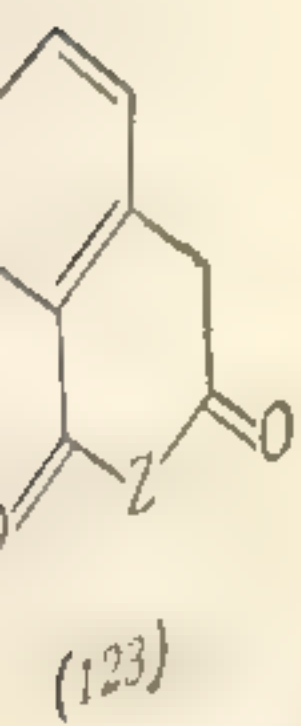
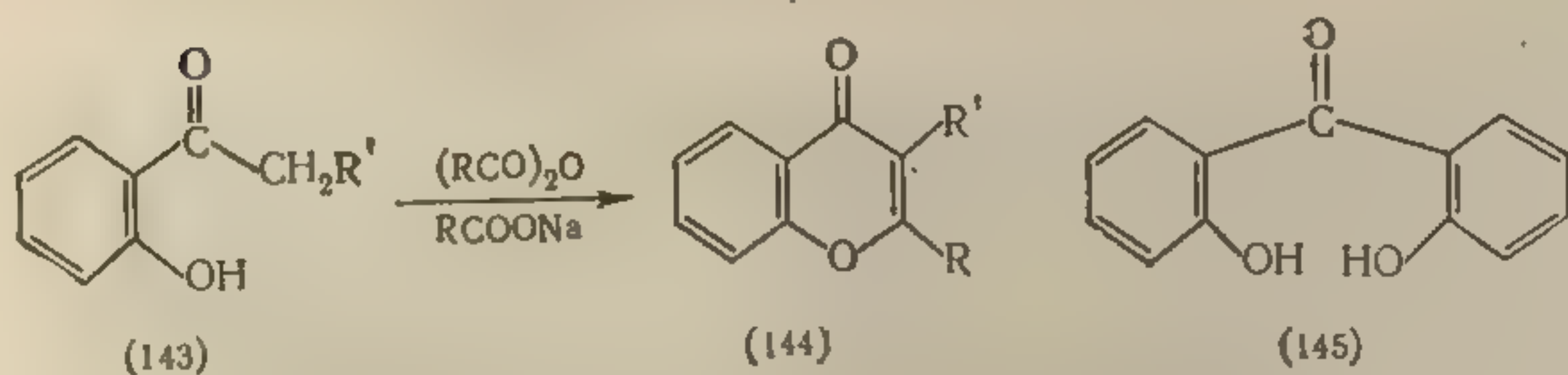
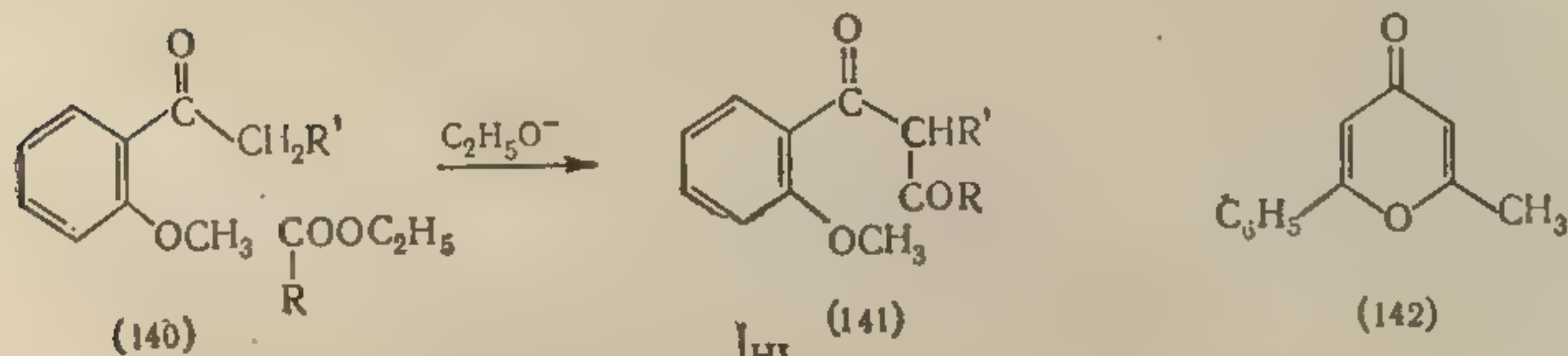
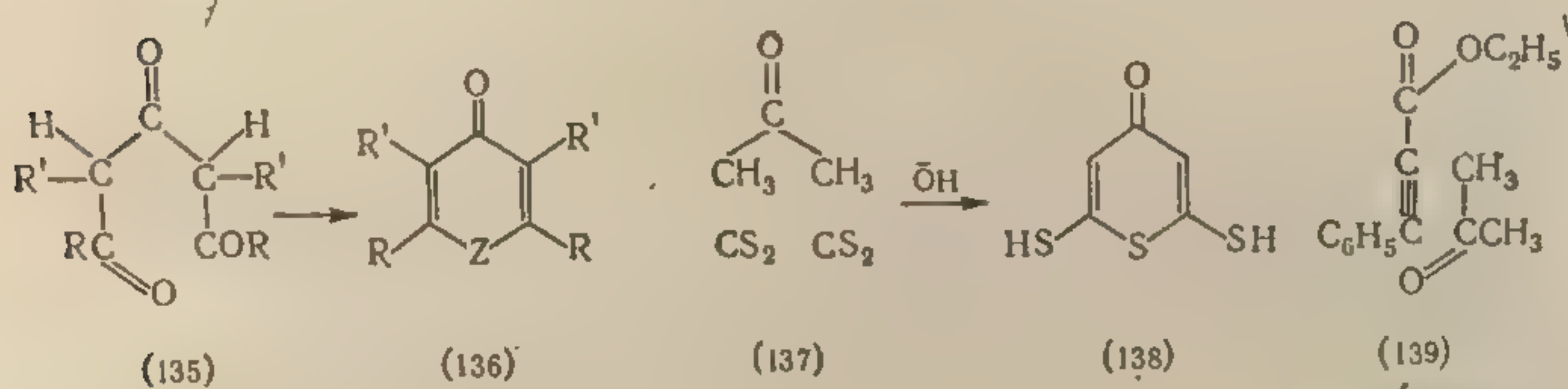
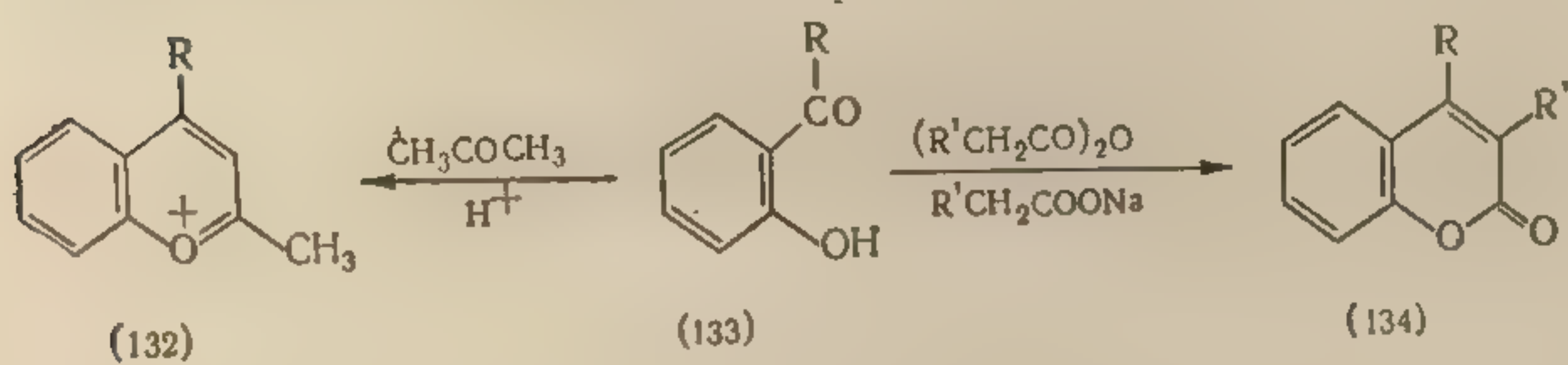
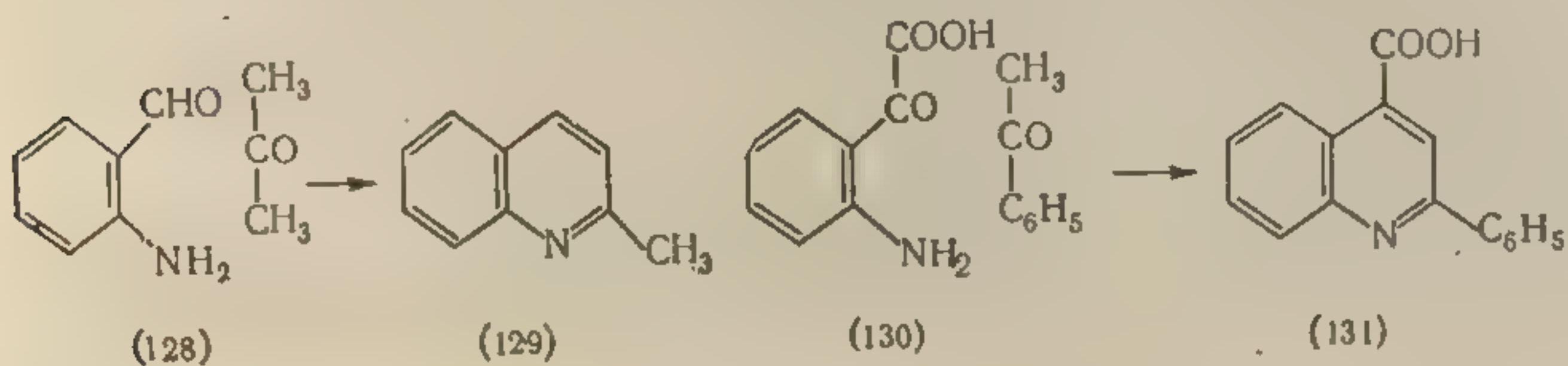
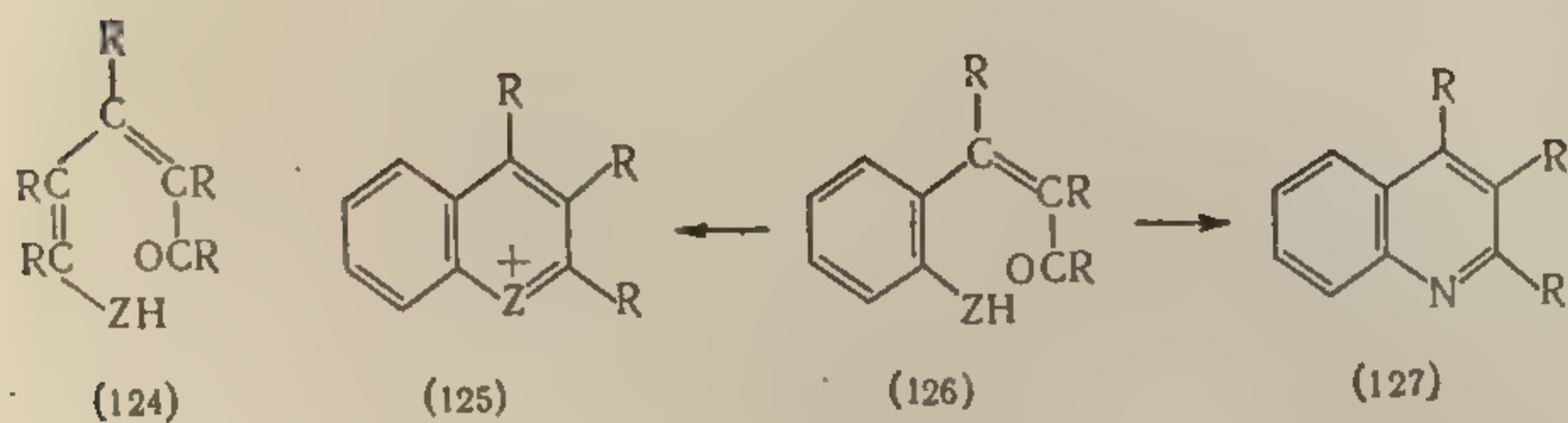
(136)



(140)

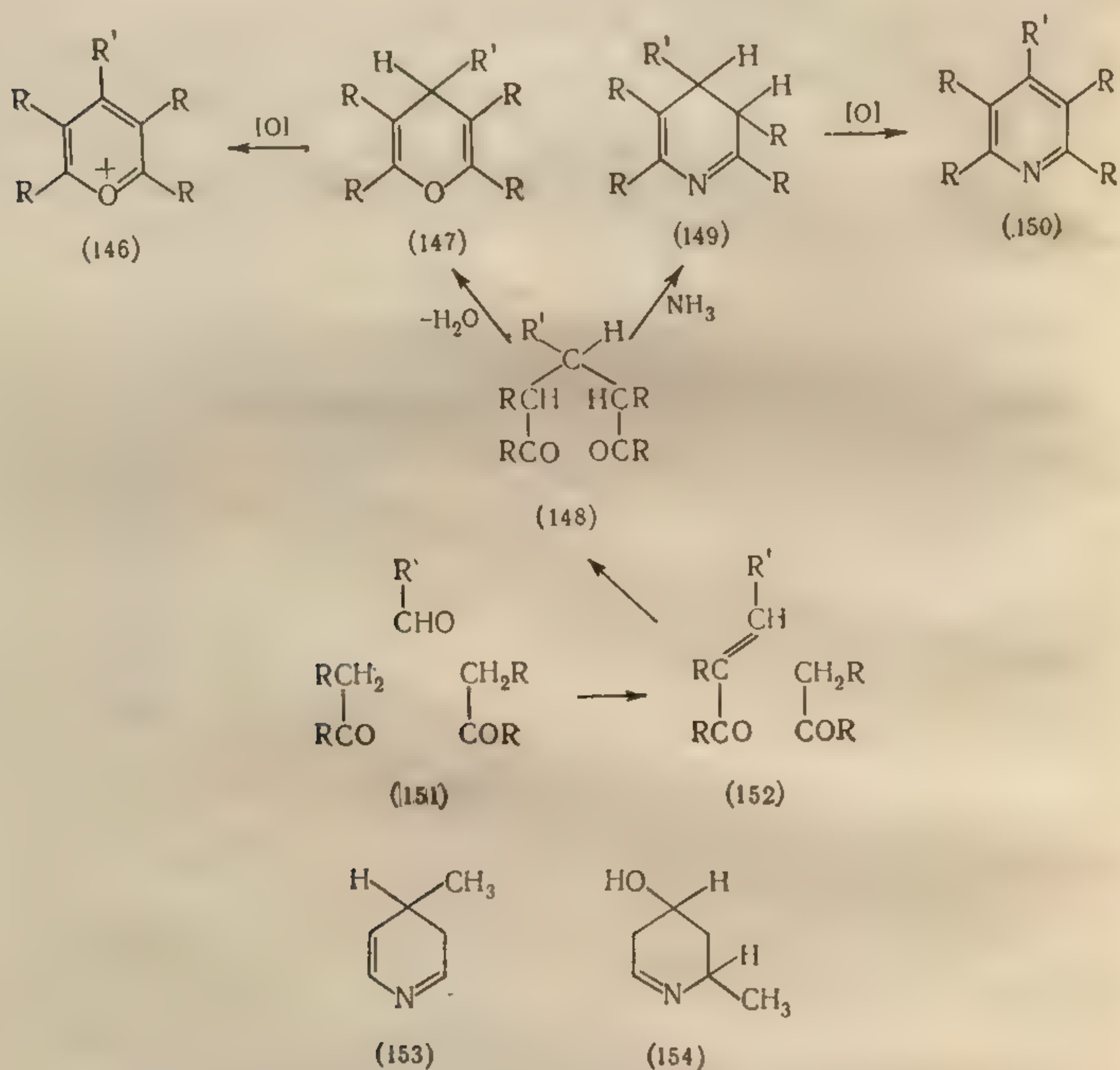


(141)



пиридоны пириди-
 пиридоны (см.
 108) реагируют
 изводные этих
 путем (126 \rightarrow
 е обычно цик-
 и восстано.ле-
 ная кислота +
 ензальцетофе-
 в моноцик.ти-

ческом ряду, альдольная реакция может быть использована для получения веществ типа (126) *in situ*. Примерами могут служить синтез хинолинов по Фридлиндеру из *o*-аминобензальдегидов и кетонов (128 → 129); синтезы хинолин-4-карбоновых кислот по Пфитцингеру из кетона и изатиновой кислоты (образуется *in situ* из изатина; см. стр. 200) (130 → 131); получение пионов бензпирилия из кетонов и *o*-ацилфенолов (133 → 132); синтез кумаринов по Костанецкому — Робинсону (133 → 134) *.



Из пентантрионов-1, 3, 5. В результате замыкания цикла у соединений типа (135) при дегидратации образуются γ -пироны (136; Z = O), а при действии аммиака — γ -пиридоны (136; Z = NH). Например, диэтоксалилацетон (135; R' = H, R = COOC₂H₅) при дей-

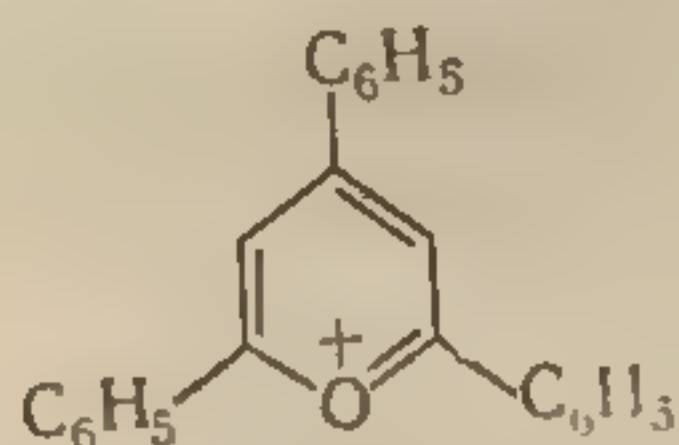
* Если R содержит α -метиленовую группу, синтезы Костанецкого — Робинсона могут дать также хромоны (см. 143 → 144).

ствии $C_2H_5OH-HCl$ дает диэтиловый эфир хелидоновой кислоты (ср. 44, стр. 27).

Пентантрионы-1, 3, 5 или их производные могут быть получены и подвергнуты циклизации *in situ*, как это представлено на примере реакций (137 \rightarrow 138) и (139 \rightarrow 142). При превращении γ -пиронов в γ -пиридоны в качестве промежуточных соединений образуются моноимины 1, 3, 5-трикетонов (см. стр. 65).

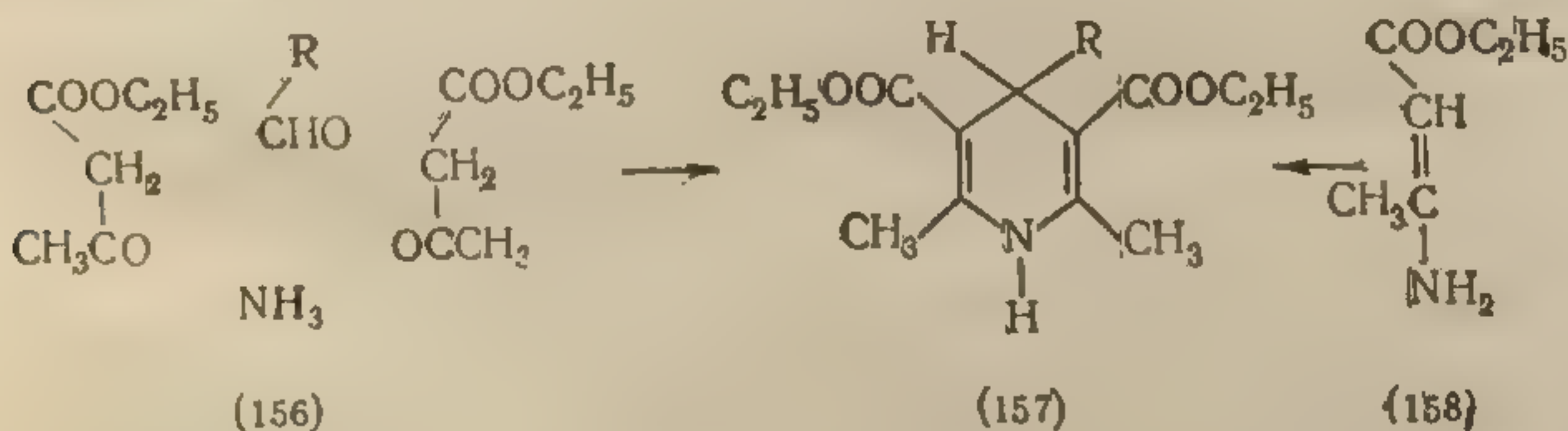
Аналогичные реакции известны для би- и трициклических систем, например (140 \rightarrow 144), (143 \rightarrow 144 при синтезах Костанецкого — Робинсона *) и превращение [145 \rightarrow ксантон (79), стр. 31].

Из пентандионов-1, 5. Замыкание цикла соединения (148) приводит к пиранам (147) или дигидропиридинам (149). Окислительная ароматизация этих соединений протекает так легко (см. стр. 110), что часто удается выделить только соединение (146) или (150).



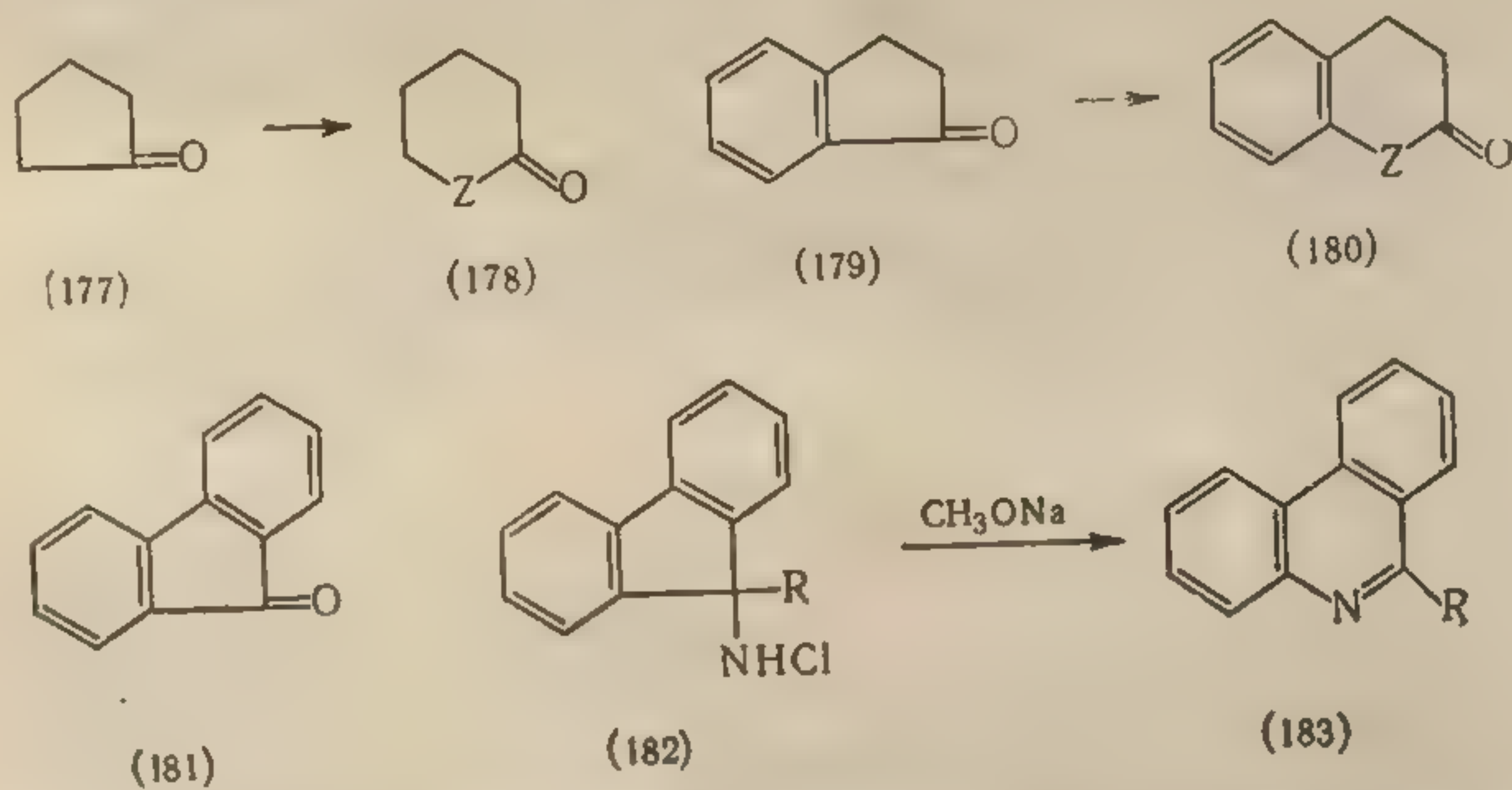
(155)

Пентандион-1, 5 обычно образуется *in situ* при альдольной конденсации или реакции Михаэля (151 \rightarrow 152 \rightarrow 148). Так, ацетальдегид (151; $R = H$, $R' = CH_3$) и аммиак дают 4-пиколлин и 3-этил-4-метилпиридин, который образуется, вероятно, при конденсации соединения (153) с другой молекулой ацетальдегида и последующем дегидрировании. Таким же путем, по-видимому, через соединение (154) образуются 2-пиколлин и 2-метил-5-этилпиридин. Смесь ацетальдегида, бензальдегида (см. 151; $R = H$, $R' = C_6H_5$) и аммиака дает 4-фенилпиридин; бензальацетофенон и ацетофенон (ср. 152) при действии $(CH_3CO)_2O-FeCl_3$ образуют пир трифенилпиридиния (155).



* Если R' соединения (143) содержит α -метиленовую группу, то могут образоваться другие продукты реакции — кумарины (см. 133 \rightarrow 134).

Из других 1,5-дизамещенных пентанов. Эти методы часто параллельно применяются для синтеза пятичленных колец (см. стр. 154). Для получения пиперидинов, тетрагидропиранов, пентаметиленсульфидов (163; $Z = \text{NH}, \text{O}, \text{S}$), Δ^1 -тетрагидропиридинов (169), Δ^2 -дигидропиранов и Δ^2 -дигидротиапиранов (170; $Z = \text{O}, \text{S}$), имидов, ангидридов и тиоангидридов глутаровой кислоты (171; $Z = \text{NH}, \text{O}, \text{S}$), а также δ -лактамов, δ -лактонов и δ -тиолактонов (174; $Z = \text{NH}, \text{O}, \text{S}$) можно использовать тривиальные реакции химии алифатических соединений (ср. 161—174). Аналогичным путем могут быть синтезированы многочисленные производные соединений этого типа.



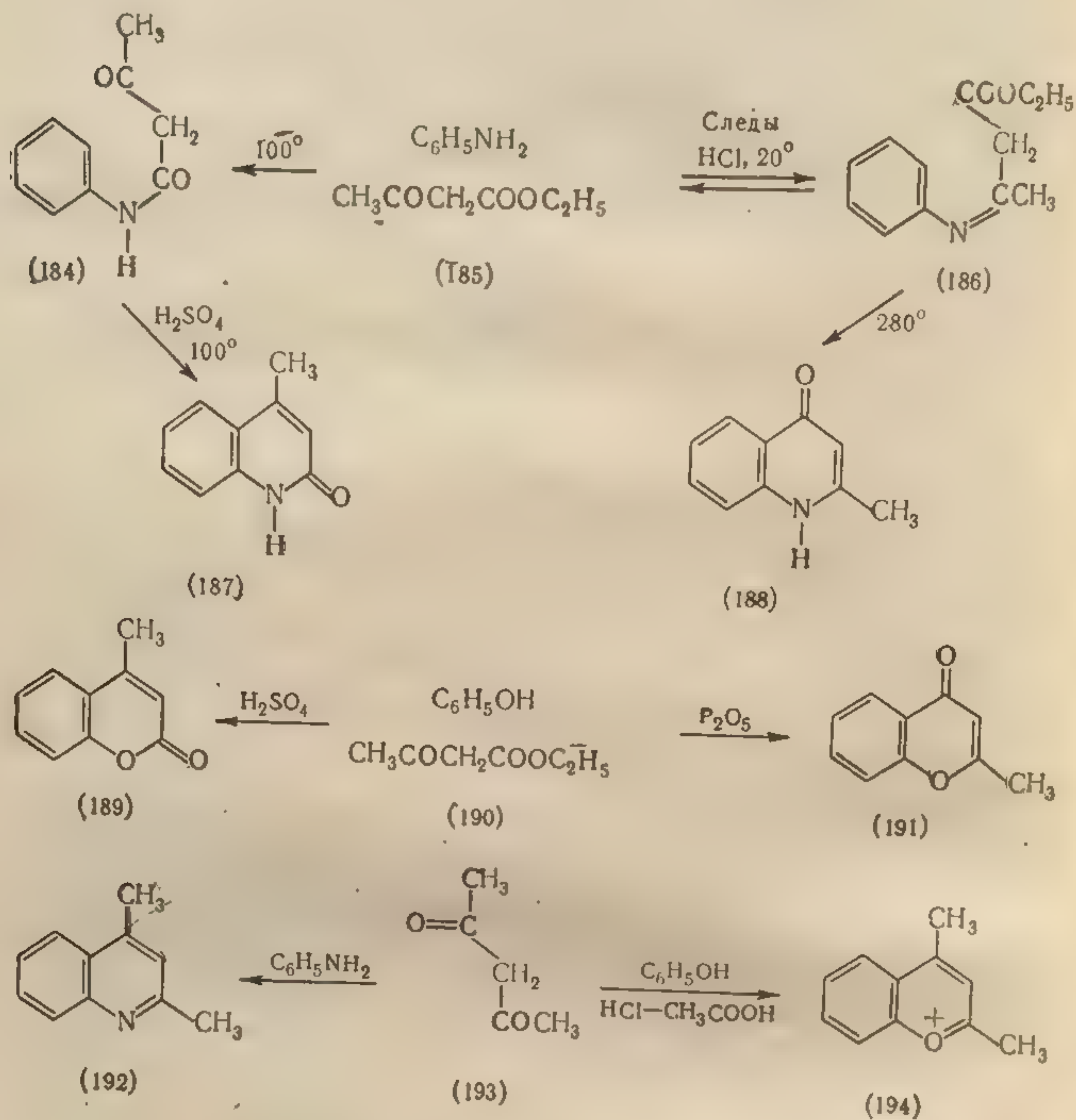
Аналогичные синтетические пути можно применять для получения бензопроизводных [например (175; $Y = \text{CH}_2\text{OH}$) \rightarrow хроман (68); (175; $Y = \text{COOH}$) \rightarrow 3,4-дигидрокумарин; (176) \rightarrow флаванон].

Расширение цикла в циклопентанонах. Бекмановская перегруппировка оксимов циклопентанонов (177), инданонов (179) и флуоренонов (181) под действием PCl_5 приводит к δ -лактамам (ср. 178, 180; $Z = \text{NH}$), которые образуются также при реакции Шмидта (действие на кетоны $\text{HN}_3 - \text{H}_2\text{SO}_4$). При реакции Байера — Виллигера (действие H_2SO_5) образуются δ -лактоны (178, 180; $Z = \text{O}$). Фенантридины также могут быть получены аналогичным путем (182 \rightarrow 183).

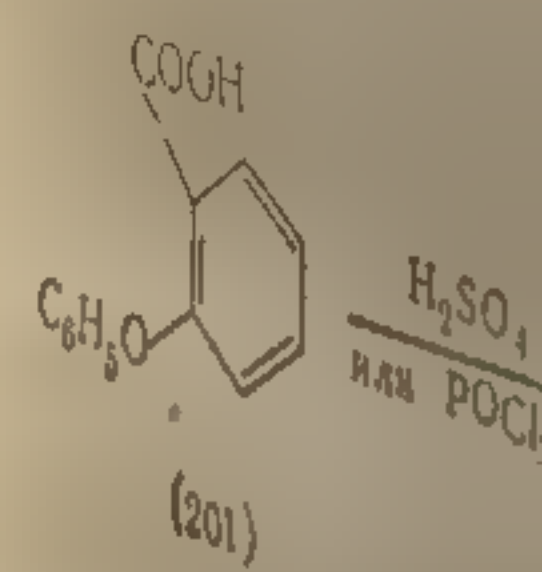
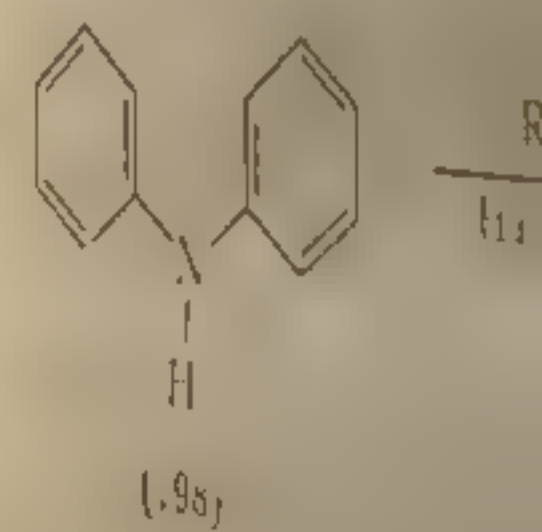
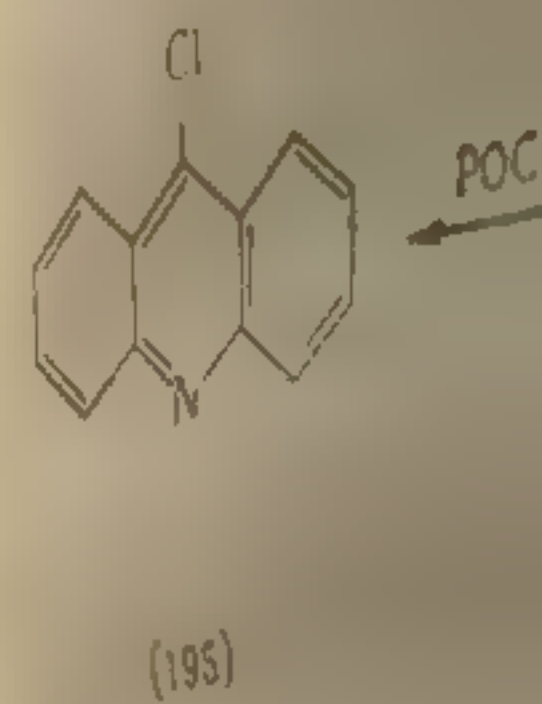
ЗАМЫКАНИЕ ЦИКЛА С ОБРАЗОВАНИЕМ УГЛЕРОД-УГЛЕРОДНОЙ СВЯЗИ

Образование связи $\text{C}_3 - \text{C}_4$ при реакции карбонильной группы с бензольным кольцом. Эти синтезы могут быть двух типов (ср. 96 и 100) и включают в себя атаку электрофильными агентами в орто-положение бензольного кольца; такие реакции особенно важны

в том случае, когда гетероатом активирует бензольное кольцо (как в случае 96).

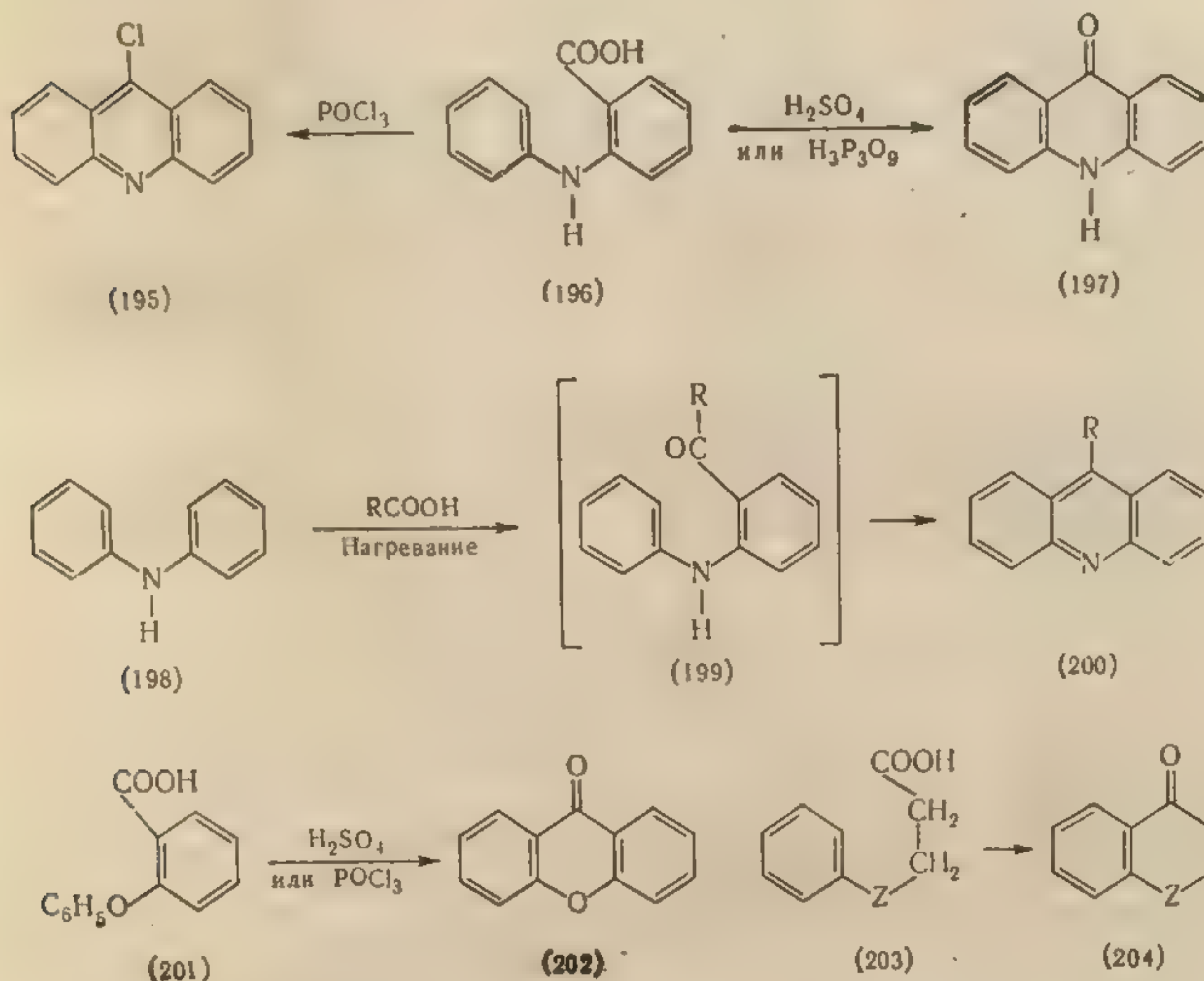


Анилины и β -кетоефиры (185) дают шиффовы основания (186), а при нагревании они медленнее образуют более устойчивые амиды (184). Циклизация соединений (184) и (186) приводит, как показано, к хинолонам-2 (187) и хинолонам-4 (188). Аналогично фенолы с β -кетоефирами (190) образуют кумарины (189) по реакции Пехмана (для получения хорошего выхода нужны такие активные фенолы, как резорцин) или хромоны (191) по реакции Симониса в указанных условиях. Выходы в реакции Симониса



Аналогичные реакции о-анилинобензойные акридоны (196) образуют 9-замещенные о-феноксисбензойные. Если потенциально карбонильная группа углерода, то циклизация при сохранении хромана и тиахромана при действии H_2SO_4 гидрат. В противном случае гидратация происходит введением полностью атома водорода. Примеры присоединения

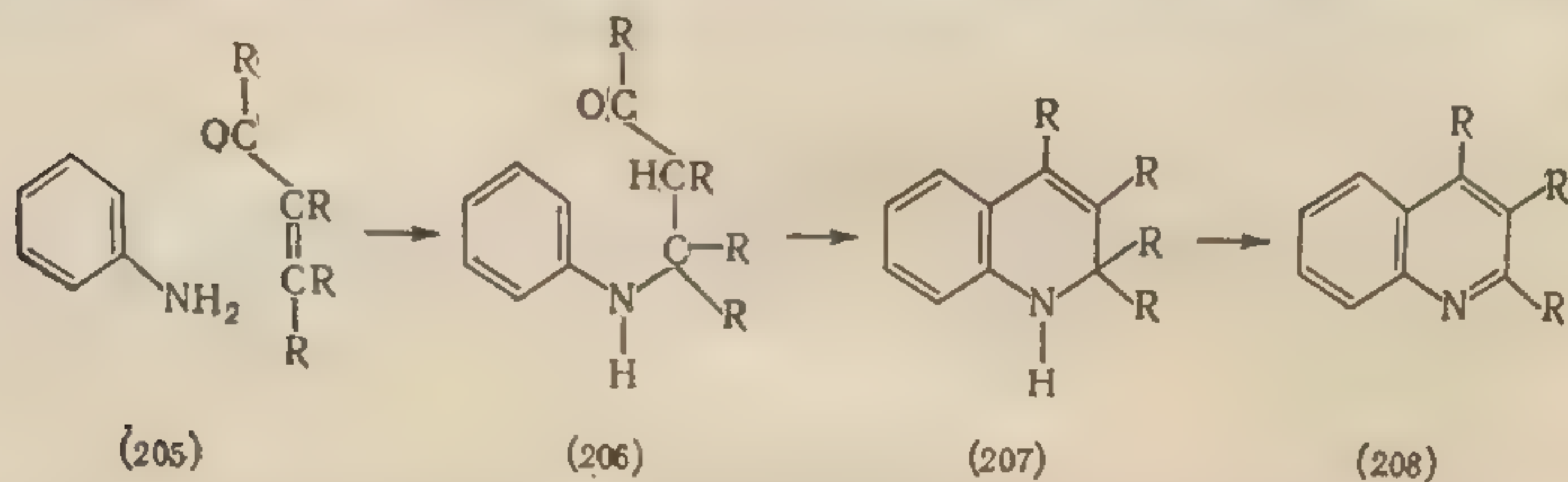
выше для монофенолов. Тиофенолы с β -кетозэфирами под действием P_2O_5 превращаются в тиахромоны. β -Дикетоны реагируют с анилинами и фенолами, давая соответственно хинолины и соли бензпирилия (например, 193 \rightarrow 192, 194).



Аналогичные реакции приводят к трициклическим системам: *о*-анилинобензойные кислоты дают 9-хлоракридины (196 \rightarrow 195) и акридоны (196 \rightarrow 197); дифениламины с карбоновыми кислотами образуют 9-замещенные акридины (198 \rightarrow 200, синтезы Бернтсена); *о*-феноксibenзойные кислоты (201) циклизуются в ксантоны (202).

Если потенциально содержащийся в молекуле гетероатом и карбонильная группа разделены двумя насыщенными атомами углерода, то циклизация приводит к дигидропроизводным, устойчивым при сохранении карбонильной группы [пример: получение хроманона и тиахроманона (204; $Z = O, S$) из соединения (203) при действии H_2SO_4 , P_2O_5 или $AlCl_3$ на соответствующий хлорангидрид]. В противном случае происходит окисление *in situ* с образованием полностью ароматической системы. Ниже в таблице приводятся примеры присоединения первичных ароматических аминов

к α, β -ненасыщенным альдегидам и кетонам, полученным *in situ* (по типу реакции Михаэля), приводящее после циклизации и последующего окисления к хинолину (205 \rightarrow 208). Аналогичные реакции фенолов с α, β -ненасыщенными кетонами в присутствии



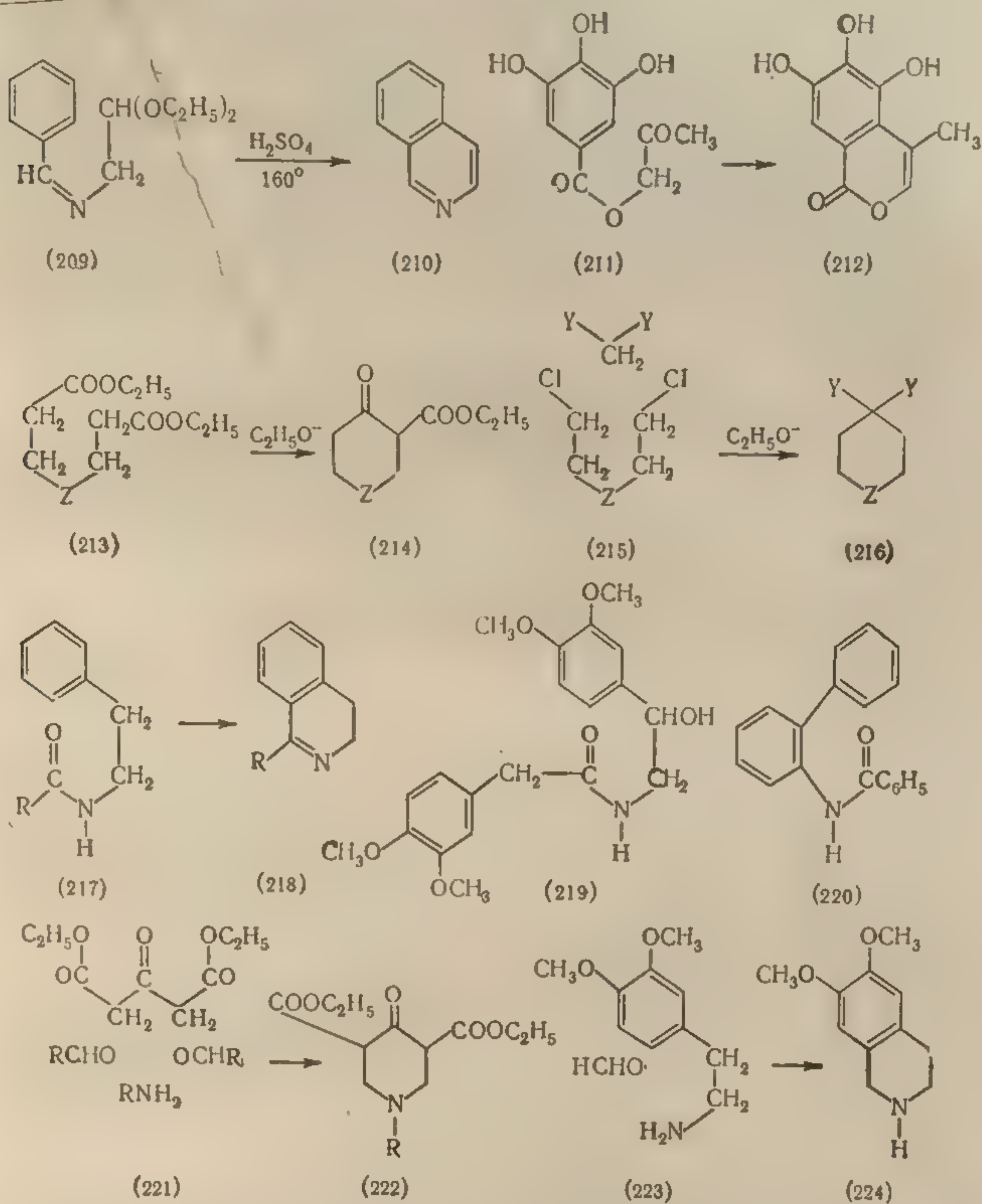
окислителей (FeCl_3 , PCl_5 , хлоранил) приводят к получению катиона бензпирилия (пример: 194).

| Название реакции | Исходное вещество | Катализатор | Промежуточное карбонильное соединение | Окислитель |
|---------------------------|--|----------------------------|--|--|
| Синтез Скраупа | Глицерин | H_2SO_4 | $\text{CH}_2=\text{CHCHO}$ | As_2O_5 ,
$m\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{H}$
или нитросоединение, соответствующее амин |
| Реакция Дебнера — Миллера | $\text{RCHO} + \text{R}'\text{CH}_2\text{CHO}$ | $\text{ZnCl}_2\text{—HCl}$ | $\text{RCH}=\text{CR}'\text{CHO}$ | Шинффовы основания из $\text{RCHO} + \text{амин}$ |
| Синтез Байера | $\text{RCHO} + \text{R}'\text{CH}_2\text{COR}$ | $\text{HCl}, 20^\circ$ | $\text{RCH}=\text{CR}'\text{COR}$ | |
| Синтез Рима | $\text{RCOR} + \text{R}'\text{CH}_2\text{COR}$ | $\text{HCl}, 200^\circ$ | $\text{R} \diagup \text{C}=\text{CR}'\text{COR}$ | Нет (отщепляется RH) * |

* Могут быть получены дигидрохинолины (пример: 207; $\text{R}=\text{CH}_3$).

Синтезы изохинолинов по Померанцу — Фричу [пример: $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO} + \text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_2$ при $100^\circ \rightarrow (209) \rightarrow (210)$] и получение изокумаринов из бензоилоксикетон (211 \rightarrow 212 с H_2SO_4 при 20°) включают конденсации, представленные на схеме (100).

Другие методы образования $\text{C}_3\text{—C}_4$ -связи. Для получения гетероциклических систем с успехом можно применять многие способы образования C—C -связи, обычные для химии соединений алифатического ряда, например реакцию Дикмана (см. 213 \rightarrow 214) и алкилирование соединений с активной метиленовой группой (см.



215 \rightarrow 216). Эти реакции легко протекают, если $Z = \text{O}, \text{S}$ или NR , но затруднены, если $Z = \text{NH}$.

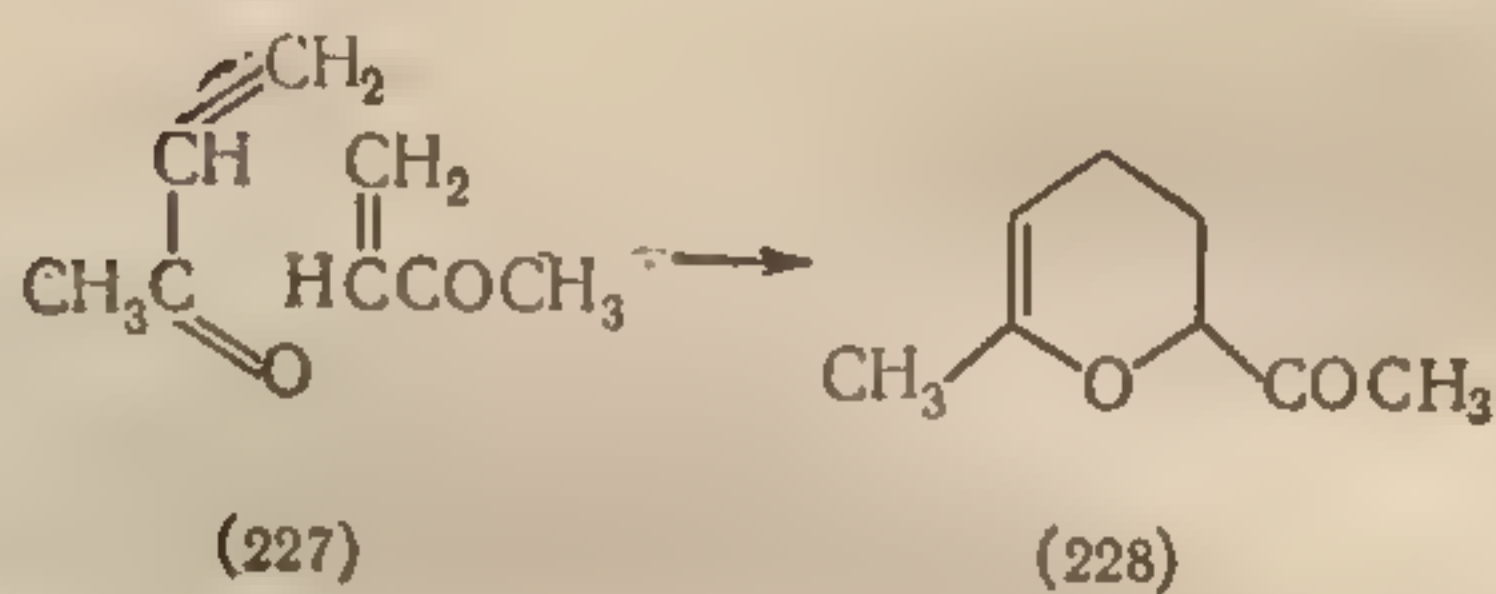
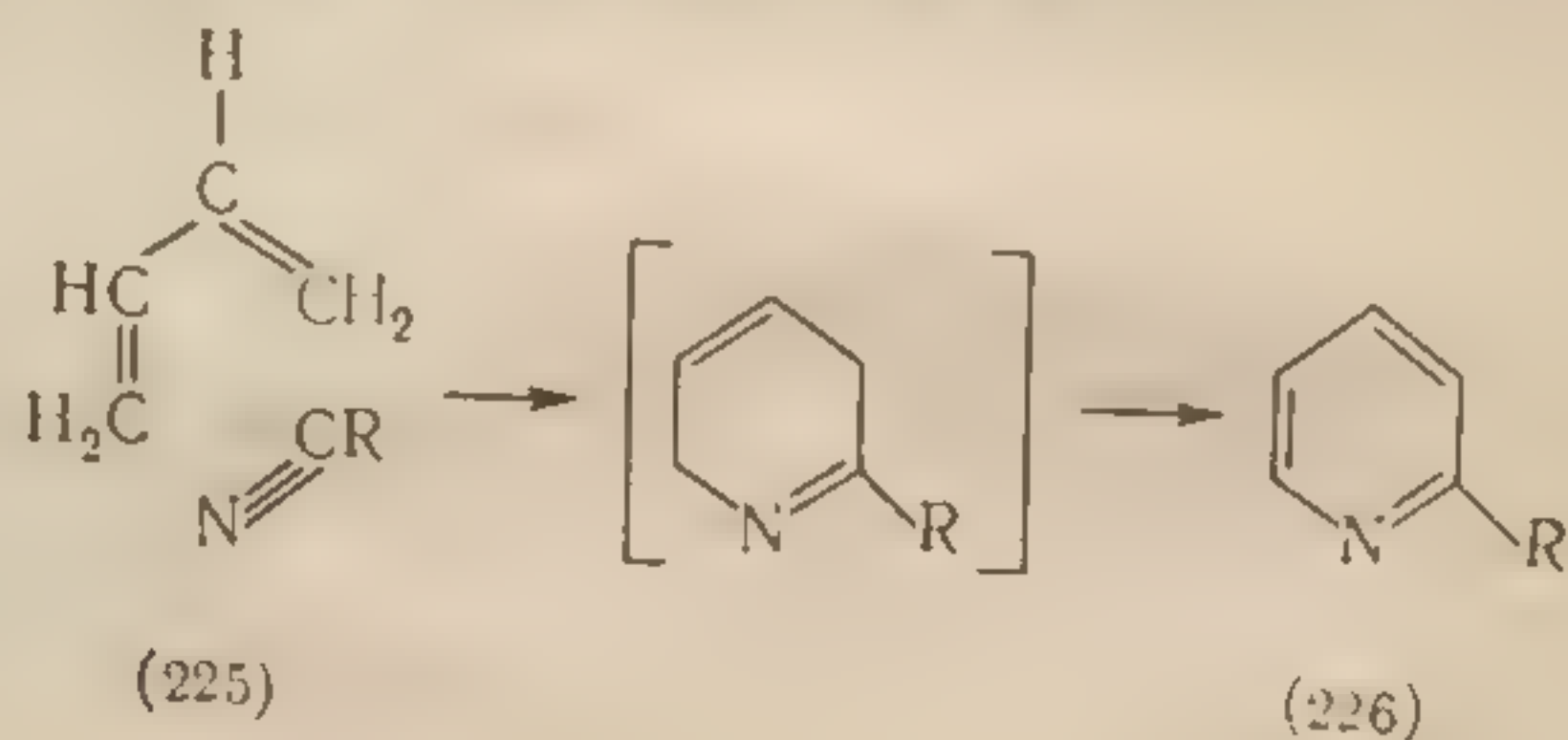
Образование $\text{C}_2 - \text{C}_3$ -связи. В синтезах Бишлера — Напиральского образование гетероциклического кольца происходит путем конденсации карбонильной группы амида с бензольным кольцом. В случае ацилированных 2-фенилэтиламин (217) образуются 3,4-дигидроизохинолины (218). В синтезе Пиктэ — Гамса изохинолины получают из N-ацил-2-окси-2-фенилэтиламин [пример: 219 \rightarrow папаверин (38)], а фенантридины — из ацилированных 2-аминобифенилов (220). Циклизации подобного рода ускоряются

кислотными катализаторами (например, P_2O_5 при 140° ; $POCl_3$; $H_2PO_4-P_2O_5$).

Реакции типа реакции Манниха используются для получения пиперидонов (например, 221 \rightarrow 222) и в синтезах тетрагидроизохинолинов по Пиктэ — Шпенглеру (223 \rightarrow 224). Биогенезис изохинолиновых алкалоидов происходит аналогичным путем.

Синтезы с помощью реакции Дильса — Альдера. Пиридины и Δ^2 -дигидропираны могут быть получены, как показано на схемах (225—228).

Пиролитические методы. Пиридин, бензопиридины и их гомологи, образующиеся при коксовании угля, содержатся в каменноугольном дегте. Они найдены также в костяном масле. При 500° ацетилен реагирует с цианистым водородом, давая пиридин и другие вещества. Смесь алкилпиридинов образуется из спирта и амиака при проведении различных каталитических процессов.

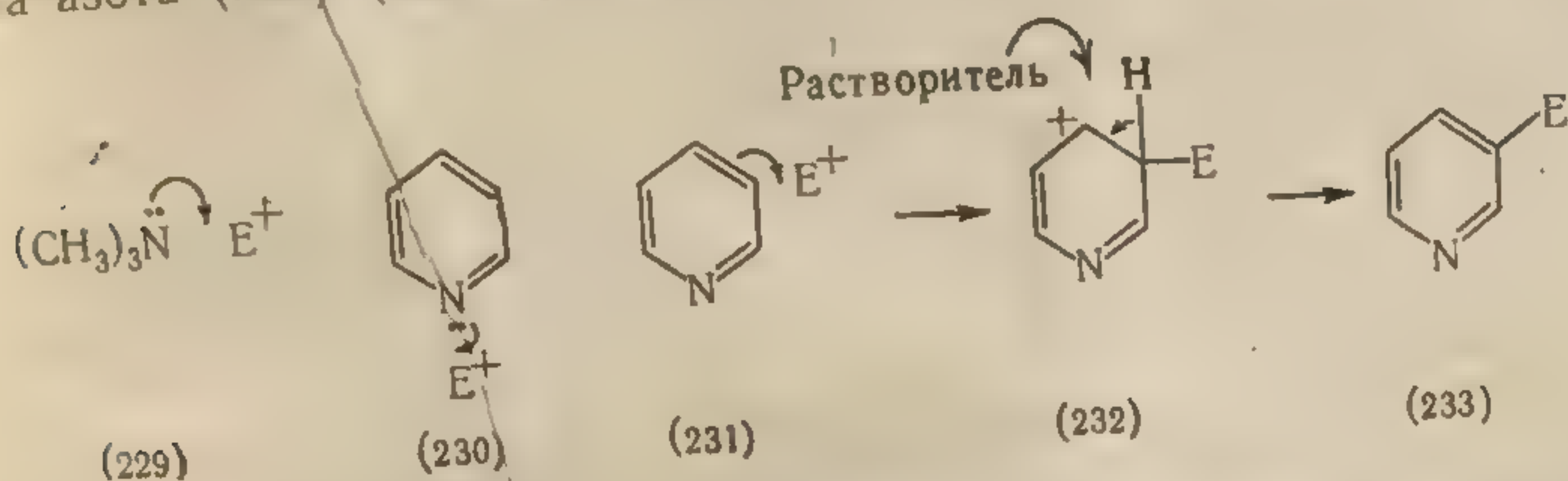


РЕАКЦИИ АРОМАТИЧЕСКИХ КОЛЕЦ

ОБЩИЙ ОБЗОР РЕАКЦИОННОЙ СПОСОБНОСТИ

Пиридины. Свободная пара электронов у атома азота третичного амина и других третичных аминов в мягких условиях реагирует с электрофильными реагентами (229): протонные кислоты дают соли, кислоты Льюиса — комплексные соединения, ионы переходных металлов образуют комплексные ионы, реакционноспособные галогенопроизводные превращаются в четвертичные соли аммония, галогены дают продукты присоединения, а некоторые окислители приводят к N-окисям аминов. Аналогичным образом реагируют

пиридины своей свободной электронной парой, находящейся у атома азота (230) (см. стр. 54—58).



Пиридин реагирует с электрофильными агентами в более жестких условиях, чем бензол, например при нитровании (NO_2^+), сульфировании (SO_3H^+), галогенировании (ICl_3 и т. д.) и реакциях Фриделя — Крафтса. Но в производных бензола с электроноакцепторными заместителями (например SO_3H или NO_2) электрофильный заместитель направляется (в *мета*-положение) в еще более жестких условиях, а реакции Фриделя — Крафтса не идут. Замещение одной CH -группы бензольного кольца атомом азота эквивалентно введению в ядро электроноакцепторной группы (азот более электроотрицателен, чем углерод). Таким образом, в самом пиридине электрофильное замещение может происходить в положении 3 (возможно даже легче, чем в нитробензоле), тогда как в случае ионов пиридиния такие реакции полностью исключены.

Электрофильные агенты направляют свою атаку в первую очередь на атом азота. Однако такие реакции часто обратимы, поэтому даже в сильноокислых растворах присутствует небольшое количество свободного основания. Следовательно, пиридин может нитроваться и сульфироваться при высоких температурах, но с трудом* (см. стр. 59). Галогенирование пиридина (см. стр. 59) происходит легче, так как продукты присоединения галогенов к пиридину заметно диссоциированы.

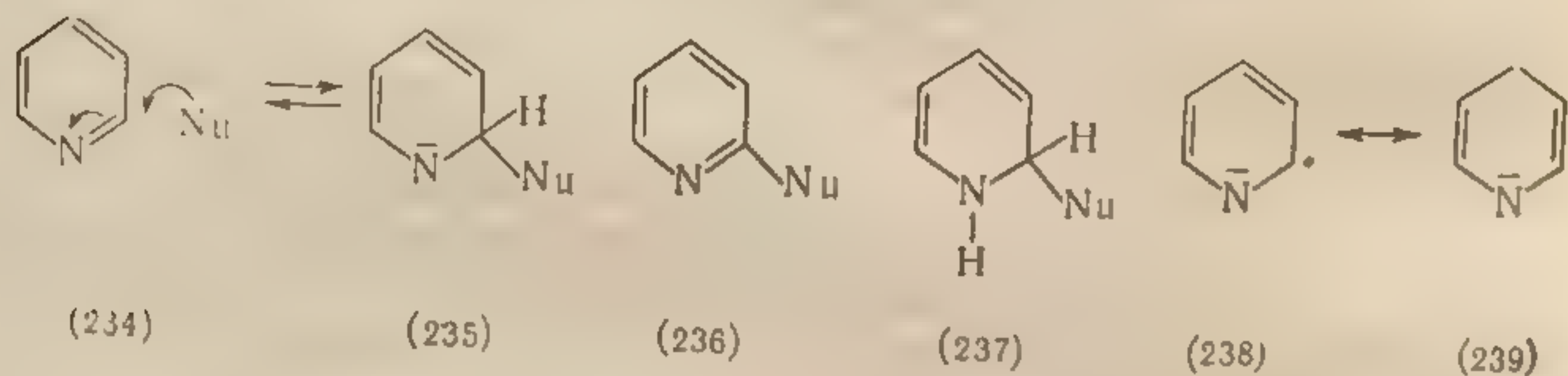
Дальнейшее галогенирование также осуществимо, поскольку один атом галогена, находящийся в ядре, вызывает сравнительно небольшую дезактивацию кольца в отношении реакций присоединения. Меркурирование пиридина (стр. 59), по-видимому, также относится к реакциям электрофильного замещения. Течение этих реакций иллюстрируется схемами (231 → 232 → 233). Пиридин — в высокой степени ароматическая система.

Смещение электронов к атому азота позволяет нуклеофильным агентам атаковать пиридин в α -положении [(234), бензол в этих

* Существуют гипотезы, согласно которым происходит замещение атома водорода у свободного основания, но это не доказано.

условиях не реагирует]. Однако получение заметных количеств первоначального аддукта (235) затрудняется тем, что это требует дезароматизации пиридинового кольца, а образовавшийся аддукт стремится к реароматизации путем диссоциации ($235 \rightarrow 234$). Реагируют только очень энергичные нуклеофильные агенты (например, NH_2^- , LiR , LiAlH_4 , $\text{Na} - \text{NH}_3$ и при высоких температурах OH^-) (см. стр. 60—66). Образующиеся путем присоединения иона NH_2^- или гидроксильного иона лабильные аддукты типа (235) сразу же ароматизируются, теряя гидридный ион, что способствует постепенному завершению реакции ($235 \rightarrow 236$). Более устойчивы аддукты, образующиеся путем присоединения гидридных ионов (из LiAlH_4) или карбанионов (из LiR). Дигидропиридины (237) могут быть получены в результате присоединения протона при низких температурах, но при повышенных температурах вновь происходит ароматизация с потерей гидридного иона.

Свободные радикалы способны атаковать углеродные атомы пиридинового кольца (требуется только один электрон); см. стр. 70—71. Арильные радикалы атакуют в одинаковой степени α -, β - и γ -положения подобно тому, как это происходит в бензольном ряду. Однако галогены замещают атом водорода преимущественно в α -положении, а алкильные радикалы — в α - и γ -положениях. Некоторые металлы (например Na , Zn) способны присоединять один электрон к пиридину с образованием ион-радикала ($238 \leftrightarrow 239$), который может димеризоваться за счет α - и γ -поло-



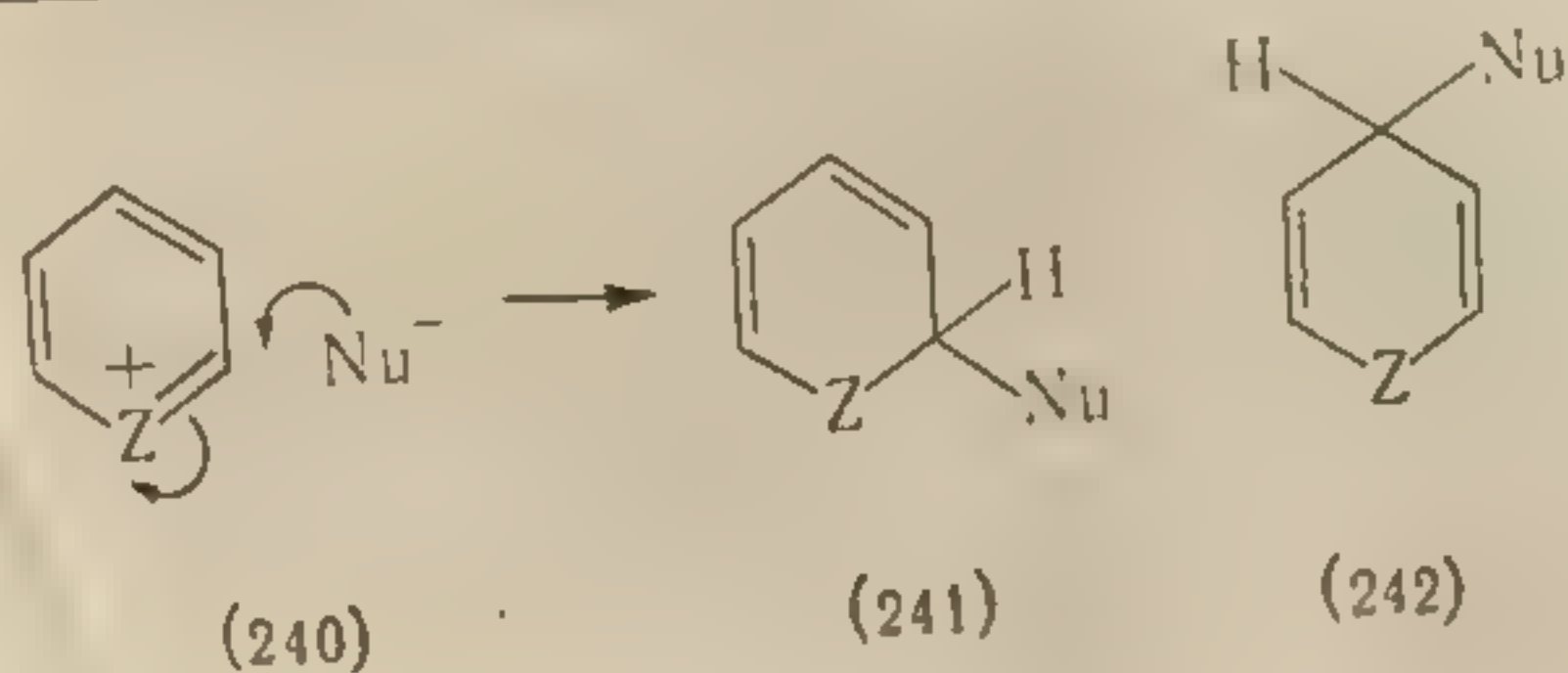
жений. Димеры стабилизируются путем ацилирования или в результате потери гидридного иона с образованием дипиридилов. Эти димеризации аналогичны реакции ион-радикалов $\text{R}_2\dot{\text{C}} - \text{O}^-$ при восстановлении кетонов в пинаконы; известны также смешанные реакции кетонов с пиридинами (см. стр. 70).

Пиридины восстанавливаются каталитически и химически значительно легче бензола.

Катионы пиридиния, пирилия и тиапирилия. Положительный заряд препятствует реакции электрофильных агентов с гетероатомом и сильно дезактивирует углеродные атомы кольца. Примеры электрофильной атаки углеродных атомов кольца таких солей не известны. Атака нуклеофильных агентов в α - или γ -положе-

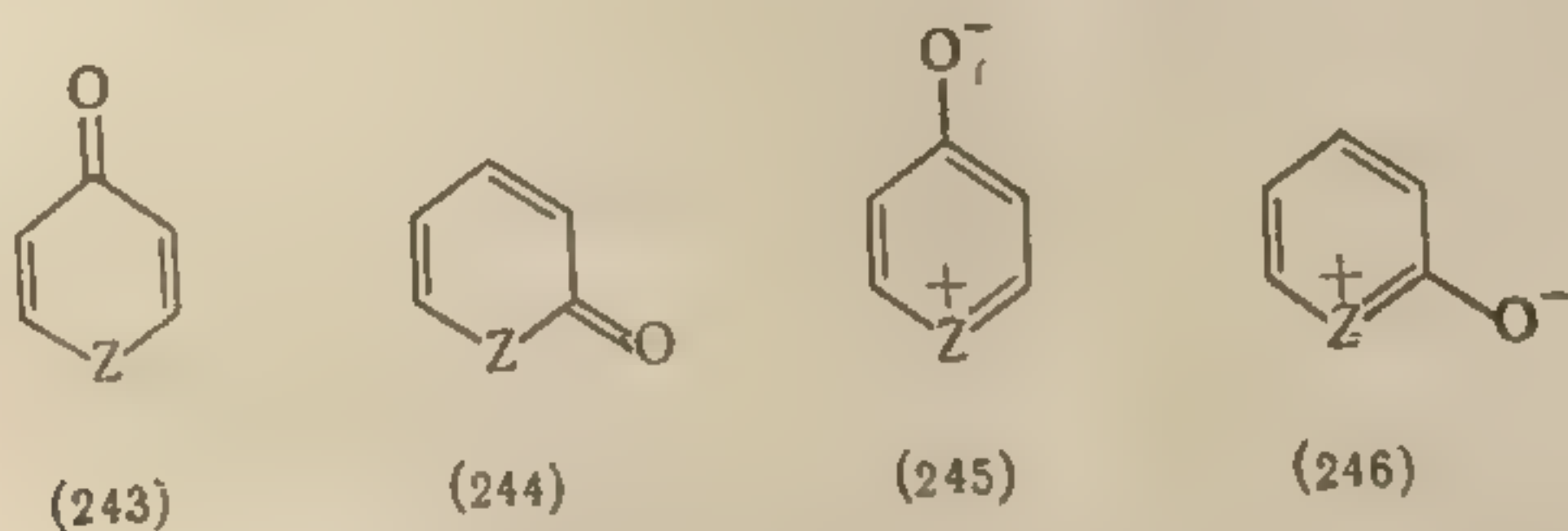


(243)



нии по отношению к гетероатому, наоборот, облегчается (пример: 240). Ионы гидроксила, алкоксила, сульфида, цианида и борогидрида, некоторые карбанионы, в отдельных случаях хлорид-ионы, амины и металлоорганические соединения образуют продукты присоединения типа (241, 242). Обычно атакуется α -углеродный атом; при этом могут быть выделены неароматические дигидропроизводные типа (241, 242) с алкил-, арил-, алкокси- и циангруппами. В других случаях первоначальные продукты присоединения типа (241, 242) трудно выделить, и их используют в дальнейших реакциях без выделения. К ним относятся реакции окисления [примеры: (241; Nu = OH) \rightarrow пиридоны, (241; Nu = CH₂-гетероцикл) \rightarrow цианиновые красители], реакции диспропорционирования [(241; Nu = OH) \rightarrow пиридон и дигидропиридин], реакции раскрытия цикла с последующим замыканием нового цикла [реакция солей пирилия с RNH₂ или S²⁻], раскрытие цикла без последующего замыкания [реакция с OH⁻ солей пиридиния, несущих электроакцепторные группы у атома азота, и солей пирилия]. Эти реакции рассматриваются на стр. 60—70.

Пиридоны, пироны и тиапироны (см. также, стр. 91—93). Обычно эти соединения изображают в нейонной форме (243, 244; Z = NH, NR, O, S), однако следует учитывать также канонические формы (245) или (246), так как вещества могут иметь и бетаиноподобную структуру катионов пиридиния, пирилия или тиапирилия.



Большинство реакций этой группы соединений можно разделить на четыре типа, что обусловлено возможностью делокализации электронов в молекулах.

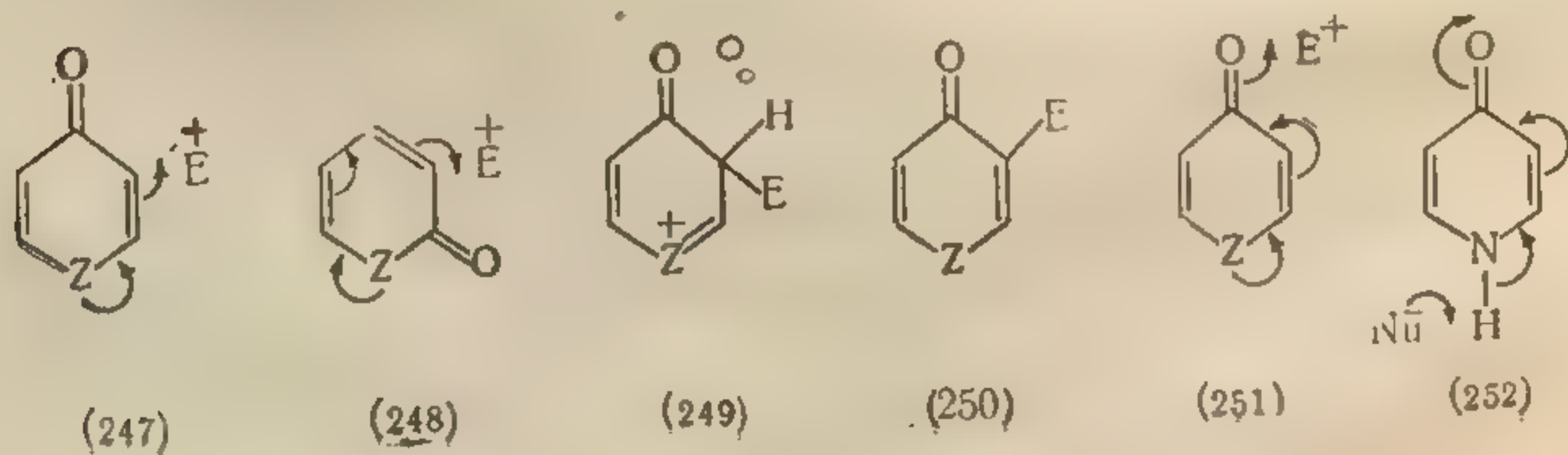
А. Электрофильные агенты E⁺ могут атаковать β -углеродный атом кольца (по отношению к гетероатому), как показано на

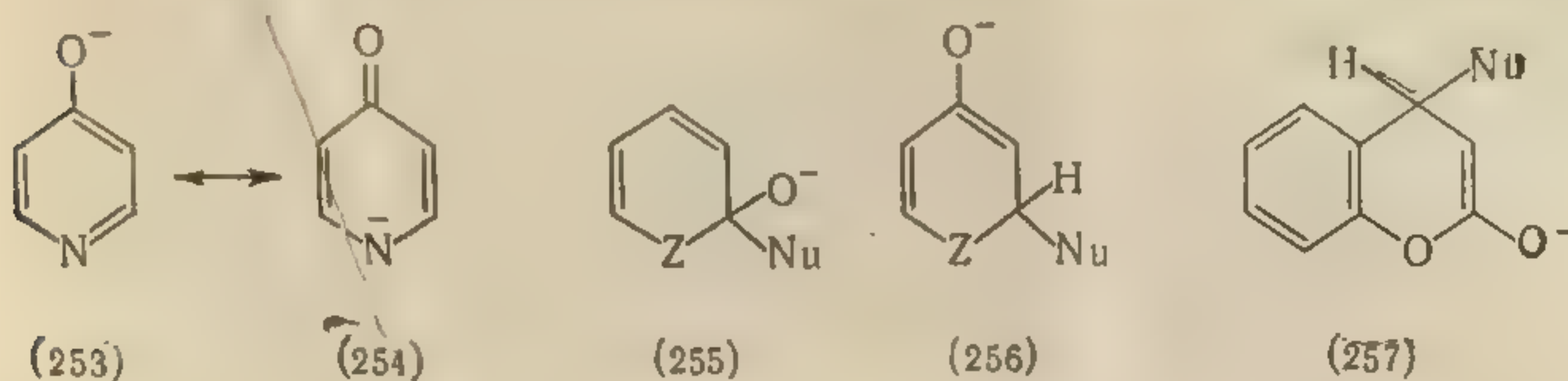
схемах (247) и (248). Промежуточные продукты реакции (например 249) обычно теряют протон (249 → 250), но в некоторых случаях образуются продукты присоединения (см. стр. 58—59). Таким путем протекает нитрование, сульфирование и галогенирование подобных соединений (стр. 58—59). Некоторые пиридоны также вступают в реакцию азосочетания и другие реакции (стр. 58—59), но они протекают, вероятно, по типу реакций В. Замещение β -углеродного атома происходит несколько легче, чем для бензола, особенно при $pH > 1$. При очень низких значениях pH заметные количества вещества присутствуют в неактивной ионной форме (образуются по реакции типа Б).

Б. Электрофильные агенты атакуют карбонильный атом кислорода (например 251). Реакции такого типа рассматриваются как реакции замещения (см. стр. 91).

В. При действии нуклеофильных агентов водородный атом, находящийся при атоме азота пиридона, может быть удален в виде протона (пример: 252 → 253). Образующийся анион (пример: 253 ↔ 254) быстро реагирует с электрофильным агентом по атому азота (например, с алкилгалогенидами), по β -углеродному атому (например, с CO_2) либо по кислороду (например, при ацилировании) (см. стр. 71).

Г. Нуклеофильные агенты могут атаковать углеродный атом, находящийся в α - или γ -положении по отношению к гетероатому (см. 255—257). Атакуется также углеродный атом карбонильной группы α - и γ -пиридонов (как в 255), причем реакция протекает с полным удалением карбонильного атома кислорода и ароматизацией. Эти реакции, в которые вступают также α - и γ -пироны, подробно рассматриваются как реакции замещения на стр. 91. Продукты присоединения (255), полученные при взаимодействии α -пиронов с карбонильным атомом углерода, могут реагировать далее с раскрытием цикла в реакциях с гидроксильными ионами, аммиаком и аминами (стр. 63—65). Кумарины реагируют с γ -углеродным атомом, с цианид-ионом и карбанионами, давая продукты присоединения типа (257), которые стабилизируются путем присоединения протона, т. е. по типу присоединения Михаэля (см. стр. 68—69).





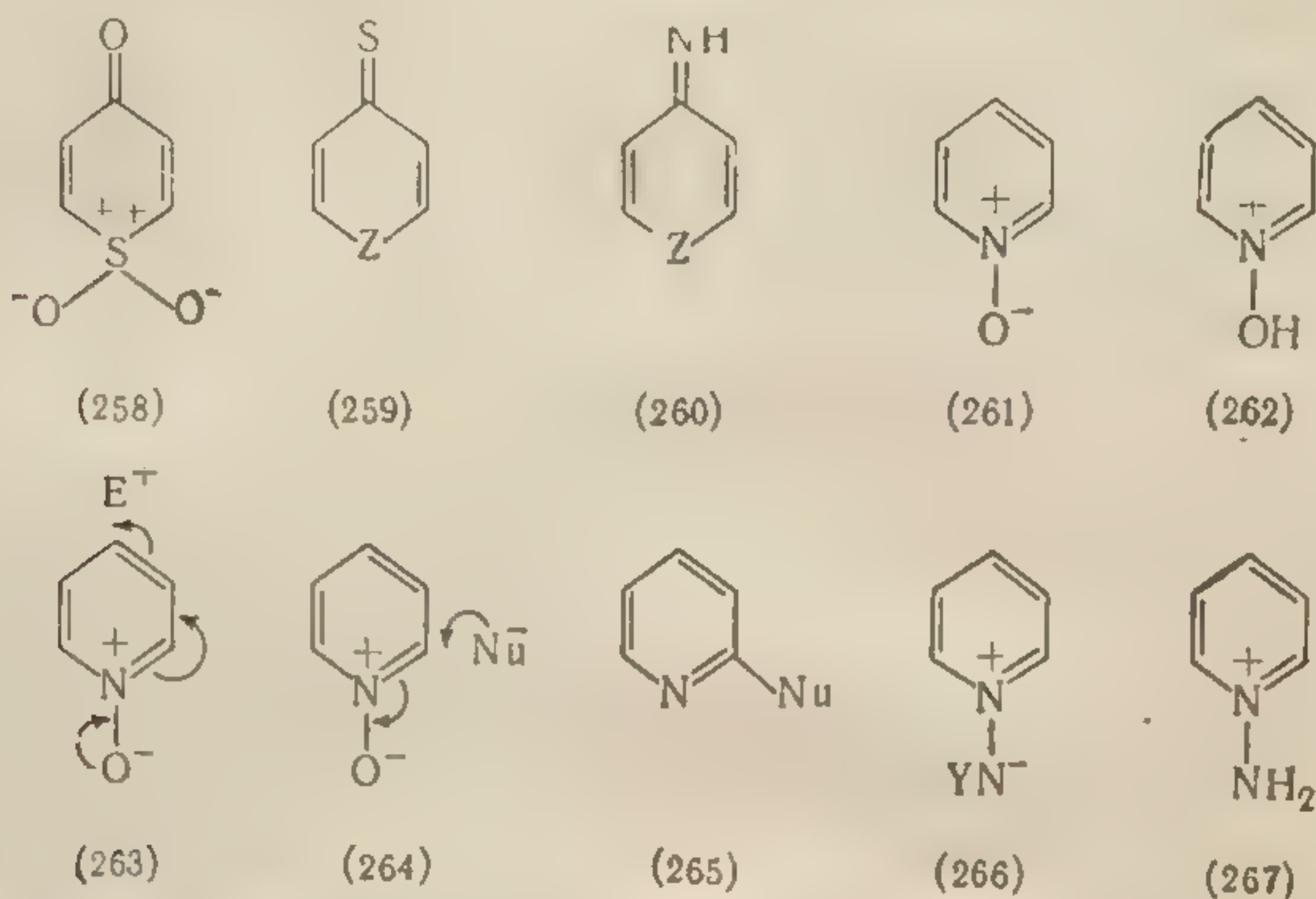
γ -Пироны реагируют с гидроксильными ионами и аминами по α -углеродному атому. Образующиеся вначале аддукты (ср. 256) претерпевают затем раскрытие цикла; в дальнейшем может происходить циклизация в новую гетероциклическую систему (пример: пирон \rightarrow пиридон) (см. стр. 64—65).

Пиридоны и пироны легко восстанавливаются каталитически. α -Пироны имеют сравнительно слабый ароматический характер; они вступают в реакцию Дильса — Альдера, а кумарины легко димеризуются. Гетероатом пиридонов, пиронов и тиапиронов обычно не реагирует с электрофильными агентами, однако некоторые тиапироны дают сульфоны (пример: 258 образуется под действием уксусной кислоты и H_2O_2 при 0°) [3]; ср. образование сульфонов из тиофенов (стр. 179). Тионы (например, 259) и онимины (например, 260) относительно мало изучены; их свойства описаны на стр. 98 и 96 при рассмотрении реакций замещения.

N-Окиси и N-амины. N-Окиси пиридинов (261) представляют собой бетаиновые производные ионов 1-оксипиридиния (262) и могут реагировать и с электрофильными, и с нуклеофильными агентами (см. реакции замещения, стр. 104—106). Электрофильные агенты могут атаковать положение 4 (263). Депротонизация промежуточно образующегося соединения дает 4-замещенные N-окиси, как, например, при нитровании (стр. 58). Находящийся рядом положительный заряд, по-видимому, препятствует электрофильной атаке в положении 2, однако меркурирование, возможно, происходит (стр. 59). В результате сульфирования неожиданно образуется 3-сульфо кислота (стр. 59). Некоторые сильные нуклеофильные агенты, например реактивы Гриньяра, атакуют α -углеродный атом (264).

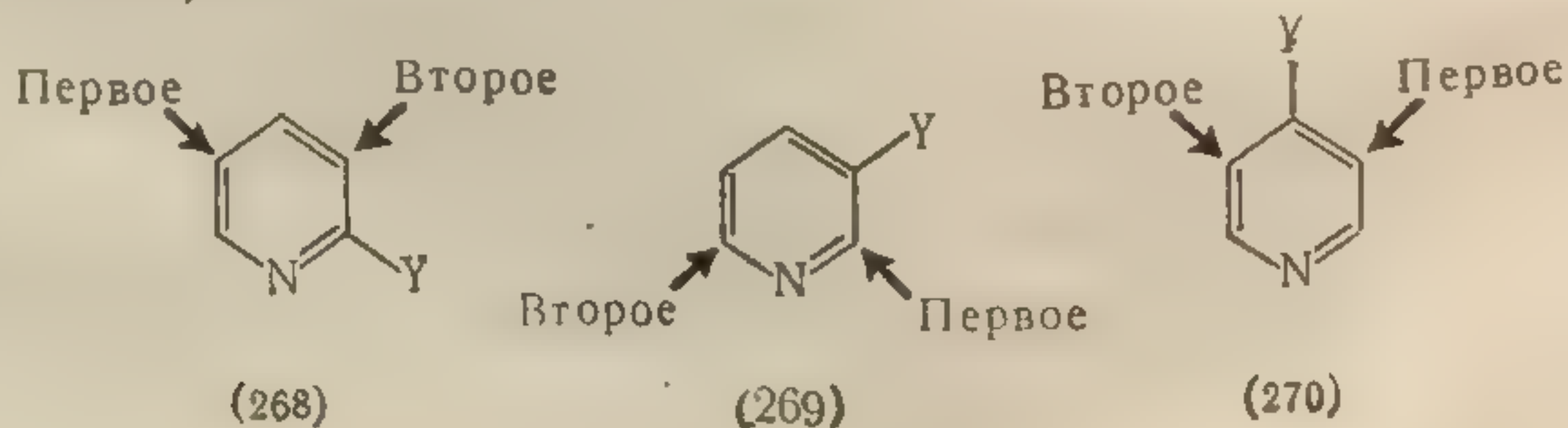
Образующийся вначале аддукт теряет протон и ион окиси превращается в α -замещенный гетероцикл, не содержащий кислорода (265) (стр. 67). Более слабые нуклеофильные агенты, например хлорид-, цианид- и ацетокси-ионы, вначале могут атаковать α - или γ -углеродный атом N-окиси с промежуточным образованием комплекса с электроноакцепторной связью (как в реакциях с SO_2Cl_2 , $\text{C}_6\text{N}_5\text{COCl} - \text{KOH}$, $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$; стр. 65, 104). N-Окиси способны вступать и в такие реакции, при которых атакуется β -углеродный атом кольца (см. стр. 104).





Пиридин-1-имиды (266) дают соли, содержащие ионы типа (267). Если электроноакцепторные группы атакуют атом азота, то можно получить бинарные ионы типа (266; $Y = C_6H_5$, $CH_3C_6H_4SO_2$). Реакции такого типа мало изучены (см., однако, стр. 105—106).

Влияние заместителей. Легкость атаки электрофильных агентов на атом азота пиридина зависит от электронной плотности у этого атома и стерических препятствий. Сильные электроноакцепторные заместители (например NO_2 , COR , Cl) затрудняют эти реакции при уменьшении электронной плотности у атома азота. Это влияние является в значительной степени индуктивным и поэтому особенно сильно сказывается из α -положения. Сильные электронодонорные заместители (например NH_2 , OR) облегчают электрофильную атаку при увеличении электронной плотности у атома азота. Это обусловлено эффектом сопряжения и, следовательно, усиливается в α - и γ -положениях. Конденсированные бензольные кольца, арильные и алкильные группы и другие группировки атомов со сравнительно слабым электронным эффектом оказывают небольшое влияние. Указанные эффекты иллюстрируются величиной pK_a , приведенной на стр. 55. Реакции другого типа, чем протонное присоединение, затрудняются всеми типами α -групп (ср. стр. 56—57).

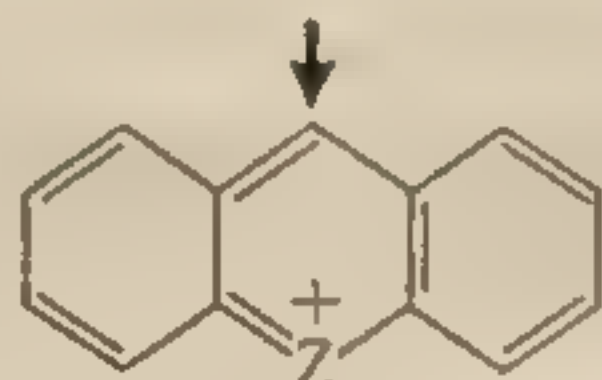


На основании правил, известных для ряда бензола, можно предсказать влияние заместителей на легкость и направление электрофильной атаки на углеродные атомы пиридинового кольца. Сильные электроноакцепторные группы (NO_2 , SO_3H , COOH) затрудняют подобные реакции пиридинов (но не пиридонов и пиронов), если ядро не активировано каким-либо другим путем. Сильные электронодонорные группы (OH , NH_2 , OR , NR_2) значительно облегчают реакцию замещения, и пиридины, содержащие одну из этих групп, нитруются и сульфатируются (стр. 58—59) почти так же легко, как бензол; моно- и дизамещение может происходить так, как показано на схемах (268—270) *. Пиридины, пиридоны и пироны, содержащие одну амино- или оксигруппу, вступают также в реакции азосочетания, нитрозирования и аминометилирования (см. стр. 59) аналогично фенолу или анилину. Эти реакции протекают при сравнительно более высоких значениях pH в том случае, когда меньшее количество вещества находится в виде нереакционноспособных катионов. Алкильные группы и атомы галогенов являются слабыми активирующими и соответственно дезактивирующими заместителями, которые обычно не оказывают влияния на ориентацию. В бензо- и фенилпиридинах и в N-окисях фенилпиридинов электрофильное замещение происходит в бензольном кольце (см., однако, стр. 59—60). В бензопиридолах, бензопиридах и N-окисях бензопиридинов электрофильное замещение в зависимости от условий реакции протекает в бензольном или в гетероциклическом кольце. Иногда образуется смесь продуктов замещения (см. стр. 77).

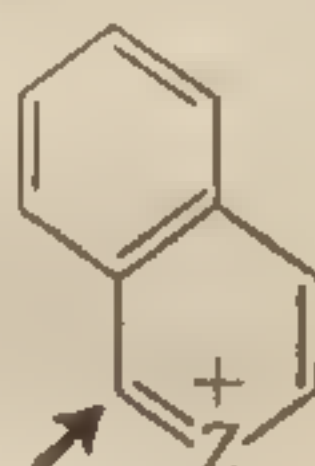
Нуклеофильная атака углеродных атомов пиридиновых колец облегчается наличием электроноакцепторных заместителей (например COOH , стр. 60) и затрудняется наличием электронодонорных заместителей (например NH_2 , стр. 64). В солях пиридиния влияние сильных электроноакцепторных заместителей, связанных с атомом азота [например $-\text{SO}_3^-$, $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{NO}_2)_2$, $-\text{CN}$, 4-пиридил], настолько велико, что может происходить раскрытие цикла (см. стр. 61—65). С N-алкилзамещенными этого обычно не происходит. Нуклеофильная атака облегчается для пиридинов, пиридонов пиридиния или пирилия и пиронов, конденсированных с бензольными кольцами. Ароматичность при образовании первичного продукта присоединения у монобензопроизводных и линейно аннелированных дибензопроизводных снижается меньше, чем у незамещенных моноциклических соединений. Бензопиридины также имеют меньшую склонность к реароматизации (например, при реакции с металлоорганическими соединениями). Бензольные кольца, конденсирован-

* У мета-дизамещенных бензолов, содержащих сильный орто, пара-ориентант и сильный мета-ориентант, новый заместитель вступает между этими группами (ср. 269).

ные с гетероциклическим кольцом, влияют на направление атаки нуклеофильных реагентов; иногда атака направляется на углеродный атом, соседний с бензольным кольцом. Так, в линейно аннелированных дибензопроизводных нуклеофильная атака направляется в γ -положение (271) и не может привести к раскрытию цикла. Аналогично этому замыкание в новую гетероциклическую систему после раскрытия цикла возможно только для β , γ -бензопроизводных (272). В случае этих соединений первоначальная нуклеофильная атака всегда происходит в α -положении, соседнем с бензольным кольцом, так как положение двойных связей фиксировано.



(271)



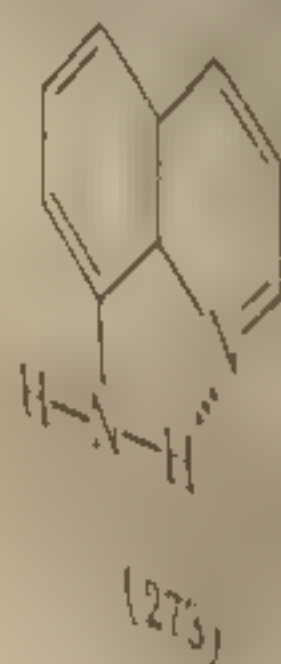
(272)

Заместители оказывают незначительное влияние на свободно-радикальные реакции, которые протекают не избирательно. Имеющиеся примеры замещений такого типа см. на стр. 70—71.

ЭЛЕКТРОФИЛЬНАЯ АТАКА НА АТОМ АЗОТА ПИРИДИНА

Протонные кислоты. Пиридин образует устойчивые соли с сильными кислотами и часто применяется для нейтрализации кислоты, образующейся при реакции, или в качестве растворителя основного характера. Ион пиридиния может стабилизировать необычные анионы; например, известны тетрахлорборат (BCl_4^-) [4] и гидродихлорид (HCl_2^-) пиридиния. Пиридин имеет менее основной характер (pK_a 5,2), чем алифатические амины (например, NH_3 9,5; $\text{N}(\text{CN})_3$ 9,8). Это объясняется, вероятно, гибридизацией связей атома азота: в аммиаке свободная электронная пара находится на sp^3 -орбите, а в пиридине — на sp^2 -орбите (ср. слабую основность N_2 и RCN , где свободные электронные пары находятся на sp -орбите).

Влияние заместителей на основные свойства пиридина показано в таблице. Метильные и фенильные группы оказывают небольшое влияние на величину pK_a . Аминогруппы усиливают основной характер; относительный порядок усиления основности следующий: 4-амино- > 2-амино- (увеличение вследствие индуктивного эффекта) > 3-амино- (слабое влияние эффекта сопряжения). Метоксигруппы оказывают аналогичное влияние, за исключением того, что в данном случае сильнее выражен электроноакцепторный индуктивный эффект.



(273)



(274)

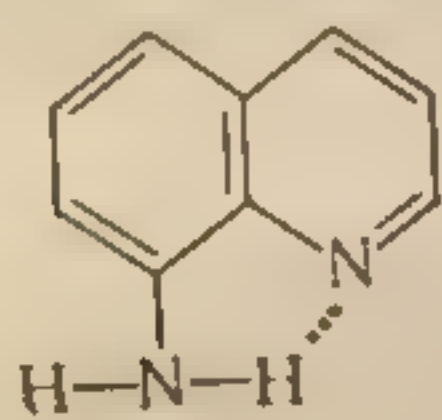
Конденсированные бензольные кольца (ср. значения pK_a : хинолин 4,85; изохинолин 5,14; акридин 5,6) и заместители в них обычно оказывают небольшое влияние на основной характер пиридинового кольца.

Величина pK_a монозамещенных пиридинов (в H_2O)

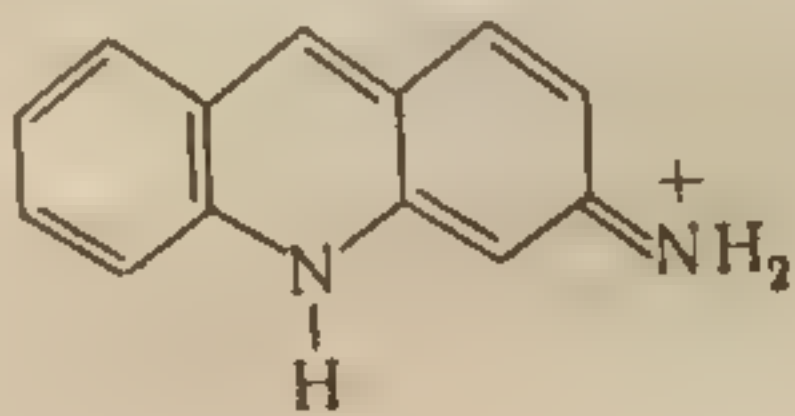
| Положение заместителя | $CONH_2$ | C_6H_5 | CH_3 | OCH_3 | NH_2 | Cl |
|-----------------------|----------|----------|--------|---------|--------|------|
| 2 | — | 5,3 | 6,0 | 3,3 | 6,9 | 0,7 |
| 3 | 3,4 | 4,8 | 5,7 | 4,9 | 6,1 | 2,8 |
| 4 | 3,6 | 5,5 | 6,0 | 6,6 | 9,2 | — |

Однако аминогруппы в конденсированных бензольных кольцах, способные образовывать внутримолекулярные водородные связи с атомом азота пиридина, ослабляют его основность [ср. значения pK_a : 8-аминохинолин (273) 3,93; 4-аминоакридин 4,40]; аминогруппы, связанные конъюгированной системой связей в *пара*-хиноидной канонической форме, усиливают основность гетероциклического атома азота [ср. значения pK_a : 7-аминохинолин 6,5; 3-аминоакридин (274) 8,04].

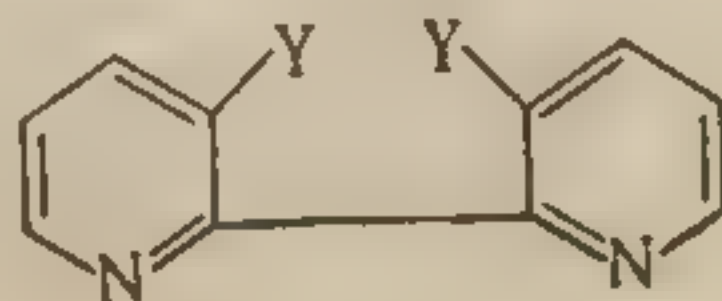
Помимо этих внутримолекулярных связей атом азота пиридина может образовывать межмолекулярные водородные связи. Желтые пикраты и пикролонаты (ср. стр. 213), имеющие ионную структуру в противоположность пикратам, образованным углеводородами, применяются для идентификации веществ.



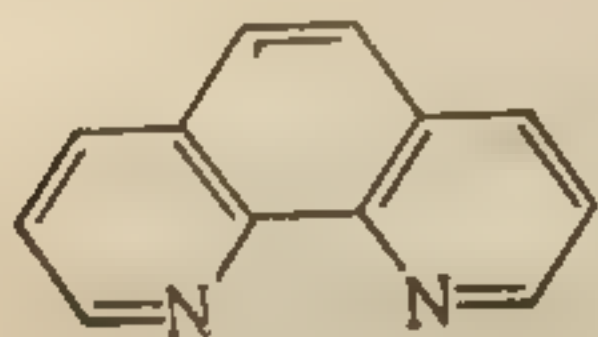
(273)



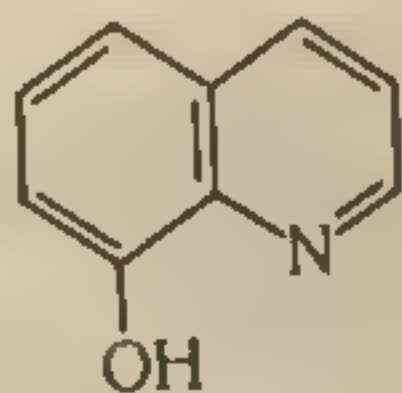
(274)



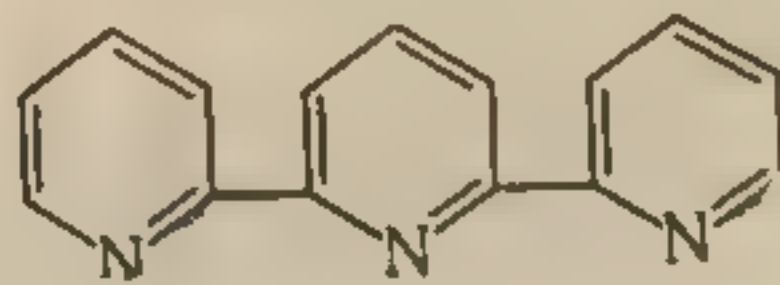
(275)



(276)



(277)

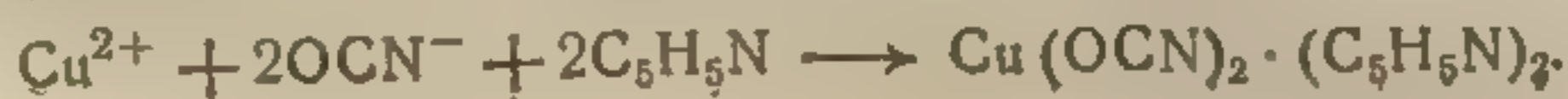


(278)

Ионы металлов. Многие переходные металлы и металлы второй основной подгруппы в водном растворе образуют с пиридином комплексные ионы:

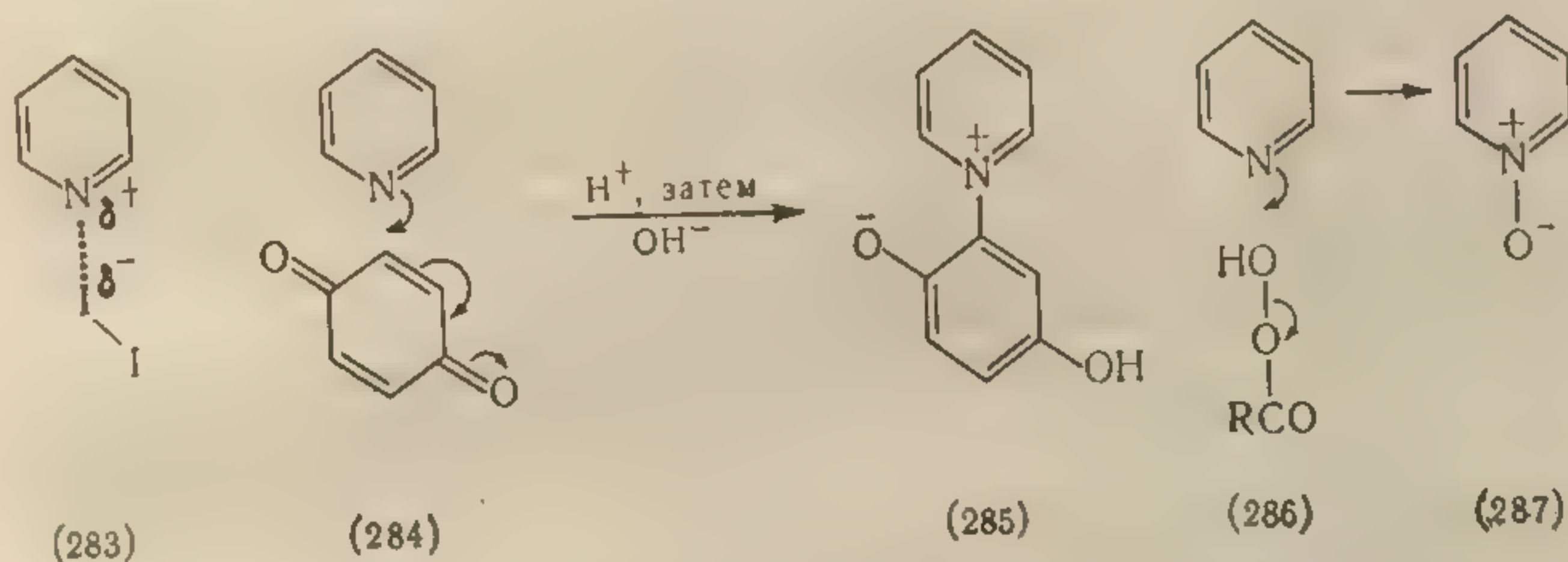


Если при этом присутствуют также некоторые анионы, то образуются устойчивые комплексы:



Арилгалогениды реагируют с пиридином только в том случае, если они сильно активированы; например, 2,4-динитрохлорбензол при 100° дает хлористый 1-(2,4-динитрофенил)пиридиний. Арилирование может происходить при реакции с диарилиодониевыми солями [6]: $(C_6N_5)_2I^+BF_4^- + \text{пиридин} \rightarrow \text{ионы 1-фенилпиридиния}$. Ацил- и сульфонилгалогениды и ангидриды кислот реагируют с пиридином мгновенно с образованием четвертичных солей, которые обычно нельзя выделить, но они являются хорошими ацилирующими и сульфонилирующими средствами (ср. применение пиридина в качестве растворителя в этих реакциях) и промежуточными продуктами в других реакциях (см. стр. 69). Бромциан и пиридин дают бромистый 1-цианпиридиний; хлористый тионил образует хлоргидрат хлористого 1-(4-пиридил)пиридиния, вероятно, по схеме (280 \rightarrow 282) (см. также стр. 66).

Галогены. При комнатной температуре пиридины обратимо реагируют с галогенами и с такими соединениями, как ICl , давая неустойчивые аддукты, которые можно использовать в качестве галогенирующих агентов. Строение комплексного соединения пиридина с иодом, установленное рентгеноструктурным анализом [7], показывает схема (283). Акридин реагирует аналогичным образом.

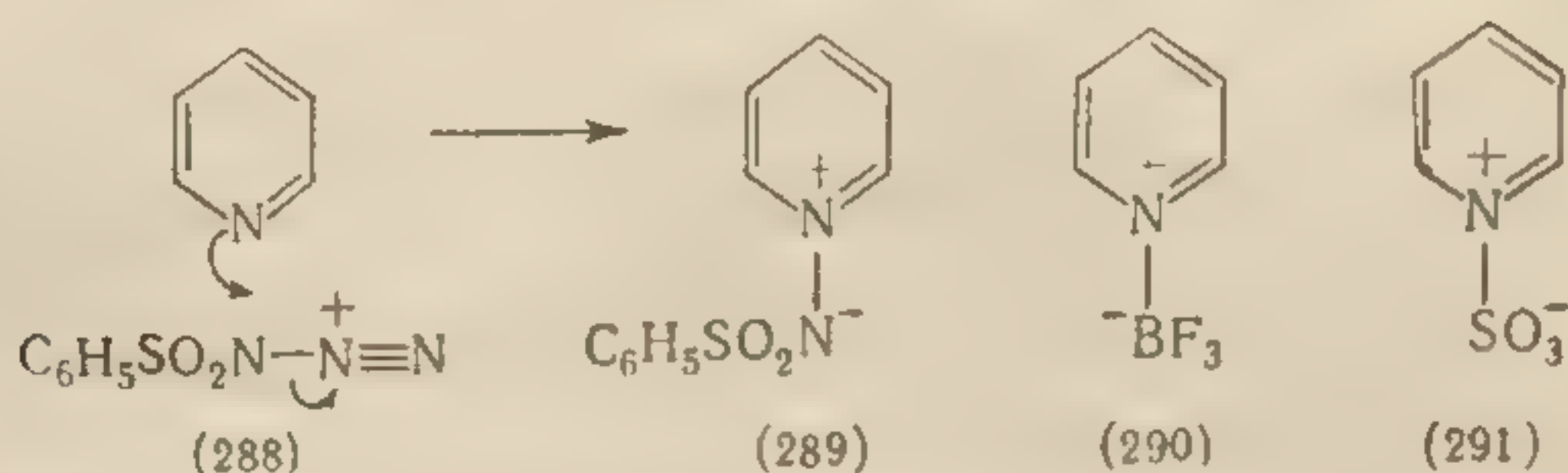


Реакции типа реакции Михаэля. Пиридины присоединяются к хинонам, образуя фенолбетаины (284 \rightarrow 285) (см. также стр. 73).

Надкислоты. При взаимодействии пиридина с надкислотами (286 \rightarrow 287) образуются N-окиси (например, $CH_3COOH-H_2O_2$ при 100° , $C_6H_5CO_3H-CHCl_3$ при 0°). Гетероатом атакуется значительно легче, чем $C=C$ -связи или циангруппа, однако труднее, чем альдегиды ($\rightarrow COOH$) или тиоэфиры ($\rightarrow R_2SO$). Большие заместители в α -положении создают стерические препятствия для этой реакции (например, N-окисление 2,6-дифенилпиридина протекает с низким выходом).

Сульфоназиды. Эти соединения реагируют с пиридинами, давая пиридин-1-сульфонимиды (например, 288 \rightarrow 289).

282'
выходом 25%
зает олефин с



Другие кислоты Льюиса. Пиридин легко дает в инертном растворителе при 0° устойчивые комплексные соединения с тригалогенидами бора, алюминия и галлия (пример: 290), двухокисью и трехокисью серы (291) и т. д. Заместители в β- и γ-положениях влияют на эту реакцию, соответственно меняя способность атома азота к протонизации. В случае α-замещенных соединений сильно влияют стерические факторы. Например, теплоты реакции пиридина, 2-метилпиридина и 2,6-диметилпиридина с трехфтористым бором равны 32,9; 31,2 и 25,4 ккал/моль соответственно [8], что не согласуется с данными о влиянии строения метилпиридинов на их pK_a .

ЭЛЕКТРОФИЛЬНАЯ АТАКА НА УГЛЕРОДНЫЕ АТОМЫ КОЛЬЦА

Нитрование. Пиридин в жестких условиях ($\text{H}_2\text{SO}_4 - \text{SO}_3 - \text{KNO}_3$, 300°) дает только 4,5% 3-нитропиридина, пиколины энергично окисляются, а 2,6-лутидин образует 3-нитропроизводное с выходом 66% ($\text{H}_2\text{SO}_4 - \text{SO}_3 - \text{HNO}_3$, 100°). Легко нитруются аминопроизводные; так 2-, 3- и 4-аминопиридины (например, при действии $\text{H}_2\text{SO}_4 - \text{HNO}_3$, 40°) образуют моно- (5-, 2- и 3-соответственно) и динитропроизводные (3,5-, 2,6- и 3,5-соответственно) (ср. стр. 53). Аналогично соответствующим аминопроизводным реагируют алкиламино-, алкокси- и 3-оксипиридины.

α- и γ-Пиридоны и их 1-алкилпроизводные образуют сначала 3-моно- ($\text{H}_2\text{SO}_4 - \text{HNO}_3$, 30°) и затем 3,5-динитропроизводные.

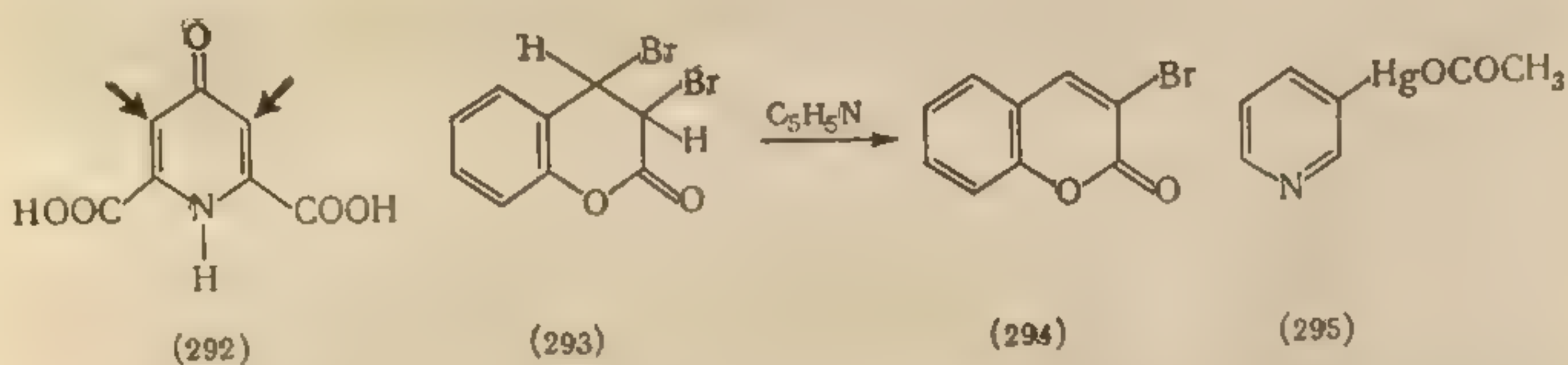
α- и β-Хинолоны могут нитроваться в положении 3 (HNO_3 , 100°) или в бензольное кольцо (см. стр. 77).

Нитрование (например, смесью $\text{H}_2\text{SO}_4 - \text{HNO}_3$, 100°) N-окиси пиридина, его 2- и 3-метил-, галогено- и метоксипроизводных приводит к получению 4-нитрозамещенных с высоким выходом; N-окиси хинолина нитруются в положении 4 при температурах выше 80° (см. стр. 77).

Сульфирование. Пиридин образует пиридин-3-сульфокислоту с выходом 70% ($\text{H}_2\text{SO}_4 - \text{SO}_3 - \text{Hg}^{2+}$, 230°; без Hg^{2+} , 350°); аналогично реагируют пиколины; 2-аминопиридин и 1-метилпиридон-2 сульфированы ($\text{H}_2\text{SO}_4 - \text{SO}_3$, 140°) в положении 5. 2,6-Ди-трет-бутилпиридин превращается в соответствующую 3-сульфокислоту в мягких условиях ($\text{SO}_2 - \text{SO}_3$, 0°) [9, 10], так как атака атома азота стерически затруднена.

N-Окись пиридина сульфируется в жестких условиях ($\text{H}_2\text{SO}_4 - \text{SO}_3 - \text{Hg}^{2+}$, 230°) с образованием 3-сульфоокислоты (ср. стр. 51). Сообщений о сульфировании замещенных N-окисей нет.

Галогенирование. Парофазное галогенирование пиридина (Cl_2 при 200° ; Br_2 при 300° ; $\text{I}_2 - \text{SO}_3$ при 300°) дает 3-моно- и 3,5-дигалогенопроизводные с очень хорошими выходами; в тех же условиях образуются 3-бромхинолин и 4-бромизохинолин. Хинолины хлорируются в положении 3 при действии двуххлористой серы. Алкилпиридины галогенируются в боковую цепь (см. стр. 81). В более мягких условиях протекает галогенирование 3-окси-, а также 2-, 3- и 4-аминопиридинов (например, Cl_2 , Br_2 , I_2 в $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ или H_2O при $20-100^\circ$). Ориентация при галогенировании моно- и дигалогенопроизводных может быть предсказана (см. стр. 53). Электролитическое фторирование пиридина дает перфторпиридин [11].



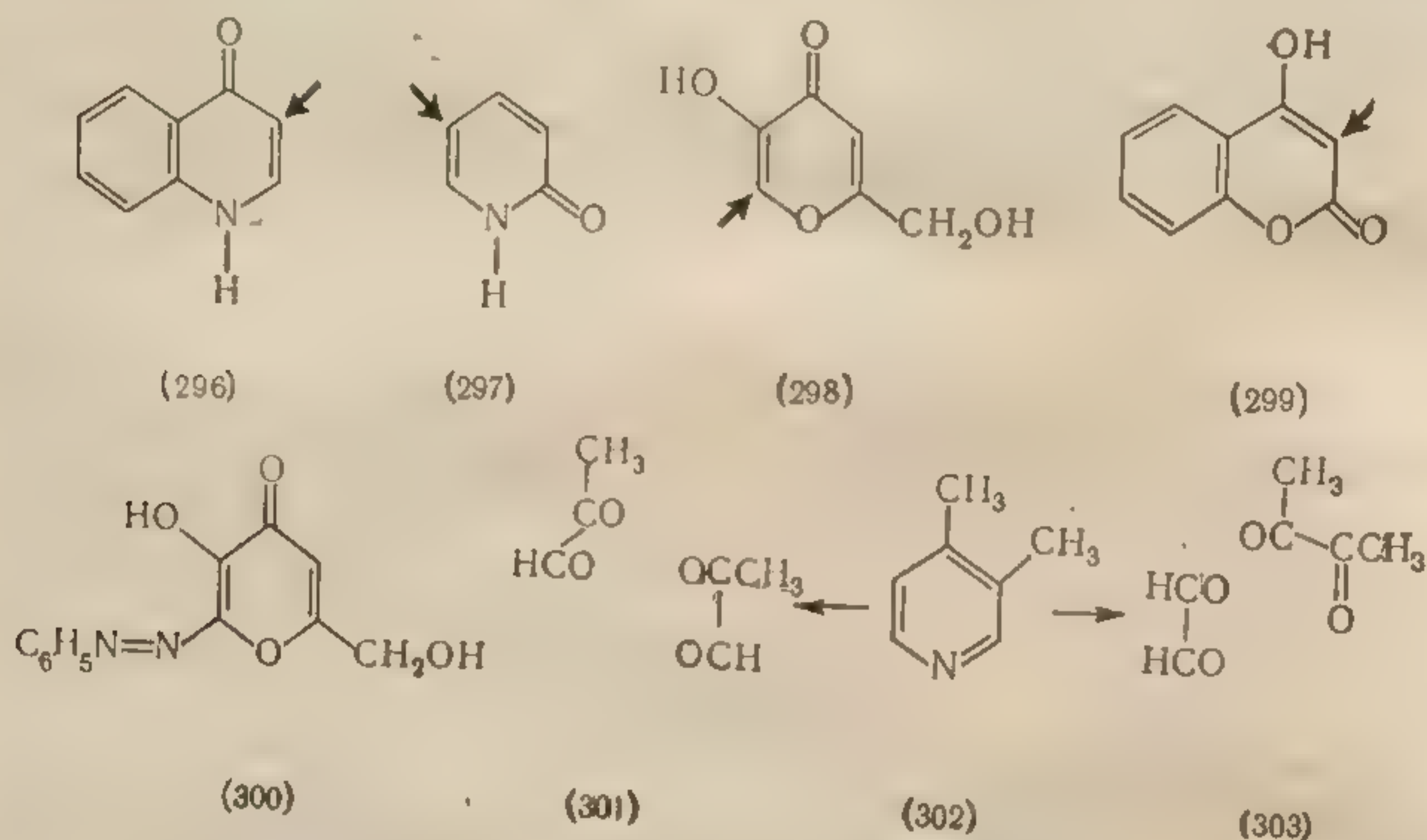
2- и 4-Пиридоны, а также 2- и 4-пироны легко дают 3-моно- и 3,5-дигалогенопроизводные; таким же путем реагирует хелидамовая кислота (292). 4-Хинолон образует 3-бромпроизводное, однако кумарин дает продукт присоединения (293), который легко реароматизуется ($293 \rightarrow 294$). N-Окись хинолина превращается в 4-бромпроизводное ($\text{Br}_2 - \text{H}_2\text{O}$, 100°).

Меркурирование. Пиридин образует 3-пиридилмеркурацетат (295) [$\text{Hg}(\text{CH}_3\text{COO})_2 - \text{H}_2\text{O}$, 155°]; при более низких температурах 2-амино- и 4-метилпиридины дают соответствующие 5- и 3-меркурацетаты; изохинолин приводит к 4-ацетоксимеркурпроизводному. Одни авторы сообщают, что N-окись пиридина меркурируется в положении 2, а другие — в положении 4 [12].

Нитрозирование, азосочетание и реакции с альдегидами. Обычно в эти реакции вступают пиридины, содержащие гидроксильную или аминогруппу; например, 3-оксипиридин и формальдегид дают 2-оксиметил-3-оксипиридин; 2,6-диаминопиридин образует соответствующие 3-нитрозо- (при действии $\text{NaNO}_2 - \text{H}_2\text{O}$, H^+) и 3-фенилазопроизводные (26, стр. 25) ($\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_2^+$, H_2O). 4-Хинолон (296), 2-пиридон (297), койевая кислота (298) и 4-оксикумарин (299) вступают в реакцию сочетания с солями диазония [с образованием азопроизводных, например (300)] и в реакцию Манниха

[например, $\text{HCHO} + \text{HN}(\text{CH}_3)_2$] с образованием аминометильных групп в указанных на схемах положениях.

Окисление. Пиридины обычно весьма устойчивы к окислению по углеродным атомам (ср. применение смеси пиридин — CrO_3 для окисления гидроксильных групп стероидов). Многие заместители в них могут частично окисляться (например, при действии KMnO_4 , O_2 , $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$; см. стр. 77—79), особенно в кислой среде; в щелочной среде происходит частичное окислительное расщепление кольца, например, изохинолин дает цинхомероновую (448) и фталевую кислоты ($\text{KMnO}_4 - \text{NaOH} - \text{H}_2\text{O}$; ср. стр. 78), а 2-фенил-



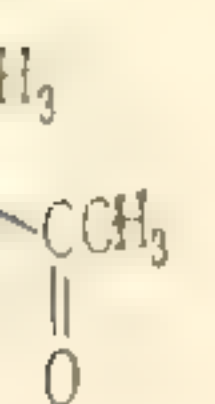
пиридин — бензойную кислоту с 63%-ным выходом. Озон реагирует с пиридинами, но труднее, чем с бензолом; можно выделить вещества, соответствующие обеим структурам Кекуле (пример: $302 \rightarrow 310 + 303$). Акридин менее устойчив по отношению к окислителям и дает акридон (с $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ в CH_3COOH).

НУКЛЕОФИЛЬНАЯ АТАКА НА УГЛЕРОДНЫЕ АТОМЫ КОЛЬЦА

Гидроксильный ион. В жестких условиях (KOH — воздух, 300°) пиридин взаимодействует с гидроксильным ионом, давая пиридин-он-2 (таутомерная форма 2-оксипиридина, ср. стр. 89). Реакция облегчается присутствием электроноакцепторных заместителей и конденсированных бензольных колец. Так, хинолиновая кислота (477) дает соединение (304), а хинолин и изохинолин образуют соответственно хинолон-2 и изохинолон-1 с выходом около 50%.

Ионы 1-метилпиридиния (305) обратимо реагируют с гидроксильными ионами с образованием небольшого количества псевдооснования (306). Термин «псевдо» показывает, что его реакции с

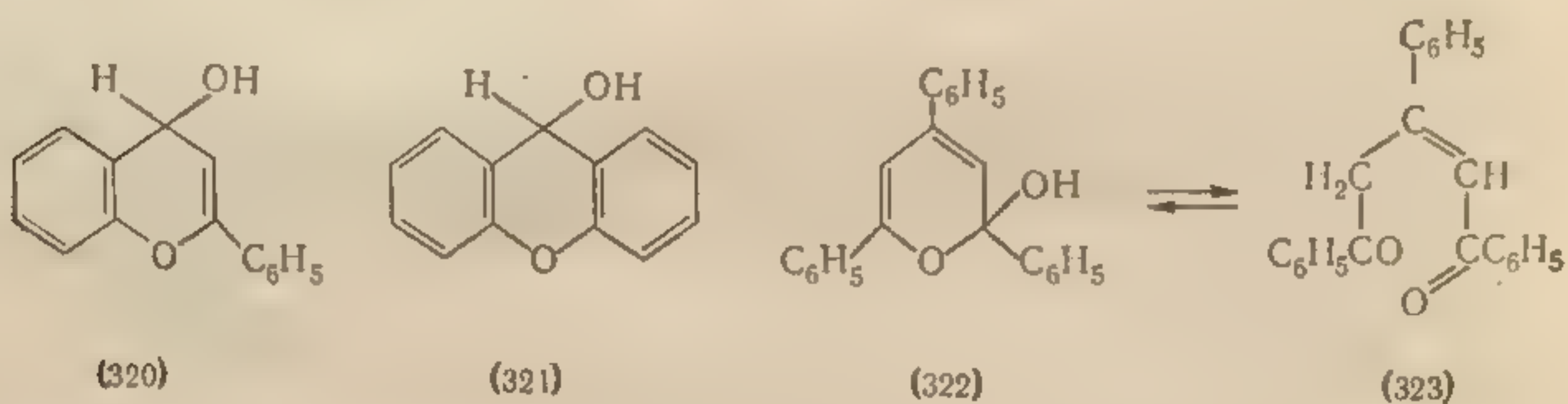
СГО₃
местности
влияния
среде;
щелле-
(448) и
фенил-



реакции
выделить
пример:
к окис-

у, 300°)
при ин-
Реакция
ителей и
клетках
образуют
30°.
с гидро-
за псевдо-
реакции с

в кристаллическом виде. Псевдооснования способны окисляться; так, ионы 1-алкилпиридиния в щелочном растворе [например $K_3Fe(CN)_6$] дают пиридоны-2 (пример: 307). Аналогичным путем можно получить хинолоны-2, изохинолоны-1, фенантридоны-9 и акридоны-9. Многие псевдооснования диспропорционируются при стоянии на дигидропиридины и пиридоны (пример: $309 \rightarrow 310 + 311$). Представленный на схеме механизм является предположительным, однако он имеет сходство с механизмом реакции Канницаро. В случае ионов пиридиния, несущих соответствующие заместители, происходит раскрытие цикла с последующей циклизацией, приводящей к образованию нового гетероциклического или гомоциклического соединения [примеры: $(312) + KOH + H_2O \rightarrow (313) + C_2H_5OH$; $(314) + NaOH$ при $200^\circ \rightarrow 10\%$ (315)]. В реакции такого типа легче вступают соединения бензопиридиния [пример: $(316) \rightarrow (317) + NH_3$].

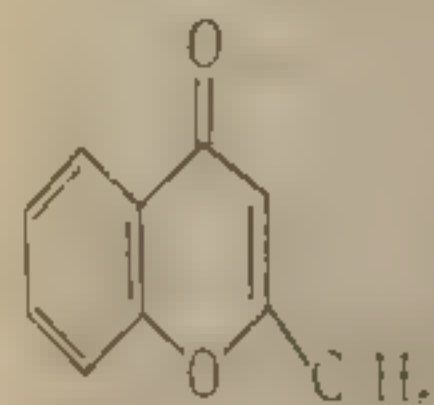


Ионы пиридиния, несущие сильно электроноакцепторные заместители у атома азота, в мягких условиях при действии гидроксильных ионов ($NaOH - H_2O$, 20°) претерпевают раскрытие цикла. Пиридинсульфотриоксид (291) дает при этом глутаконовый альдегид и сульфаминовую кислоту, 1-циан- и 1-(4-пиридил)пиридиневые ионы (282) образуют цианамид ($\rightarrow NH_3 + CO_2$) и 4-аминопиридин соответственно ($318 \rightarrow 319$). Аналогичным путем изохинолинсульфотриоксид превращается в гомофталевый альдегид. Эти реакции являются обратными по отношению к реакциям синтеза, описанного на стр. 34—35.

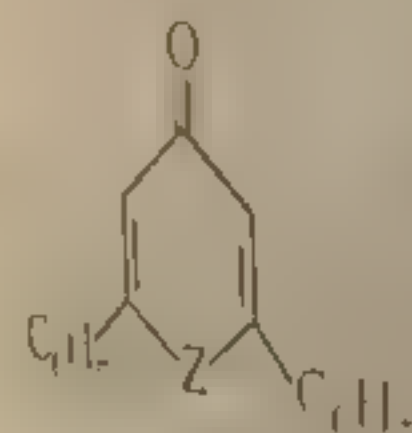
Соли пирилия с очень большой легкостью образуют псевдооснования; ионы флавилия (72) дают (320) ($CH_3COONa - H_2O$); ионы ксантилия (78) превращаются в ксантгидрол (321), который может быть выделен или окислен (например, $HNO_3 - H_2O$) в ксантон (79). Псевдооснование (322), полученное из иона 2,4,6-трифенилпирилия, находится в равновесии с нециклической формой (323).

Пиридоны устойчивы к действию щелочи, но в некоторых случаях цикл может быть раскрыт действием кислоты, по-видимому, при атаке молекул воды на протонизованные объекты [пример: $(328, Z = NH) + HCl + H_2O \rightarrow (328; Z = O)$] [13].

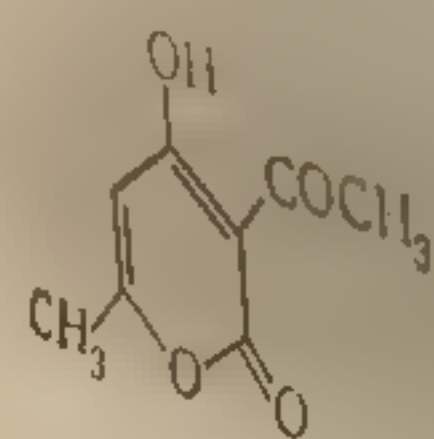
К...
вращаются...
(пример: 324)
вых кислот (при
рины образуют ф...
раскрытия цикла
329 \rightarrow 330; 293 и т.
кольца пирона при
путем протонизации
товая кислота (332)
образует (333) или
ственно.



(324)



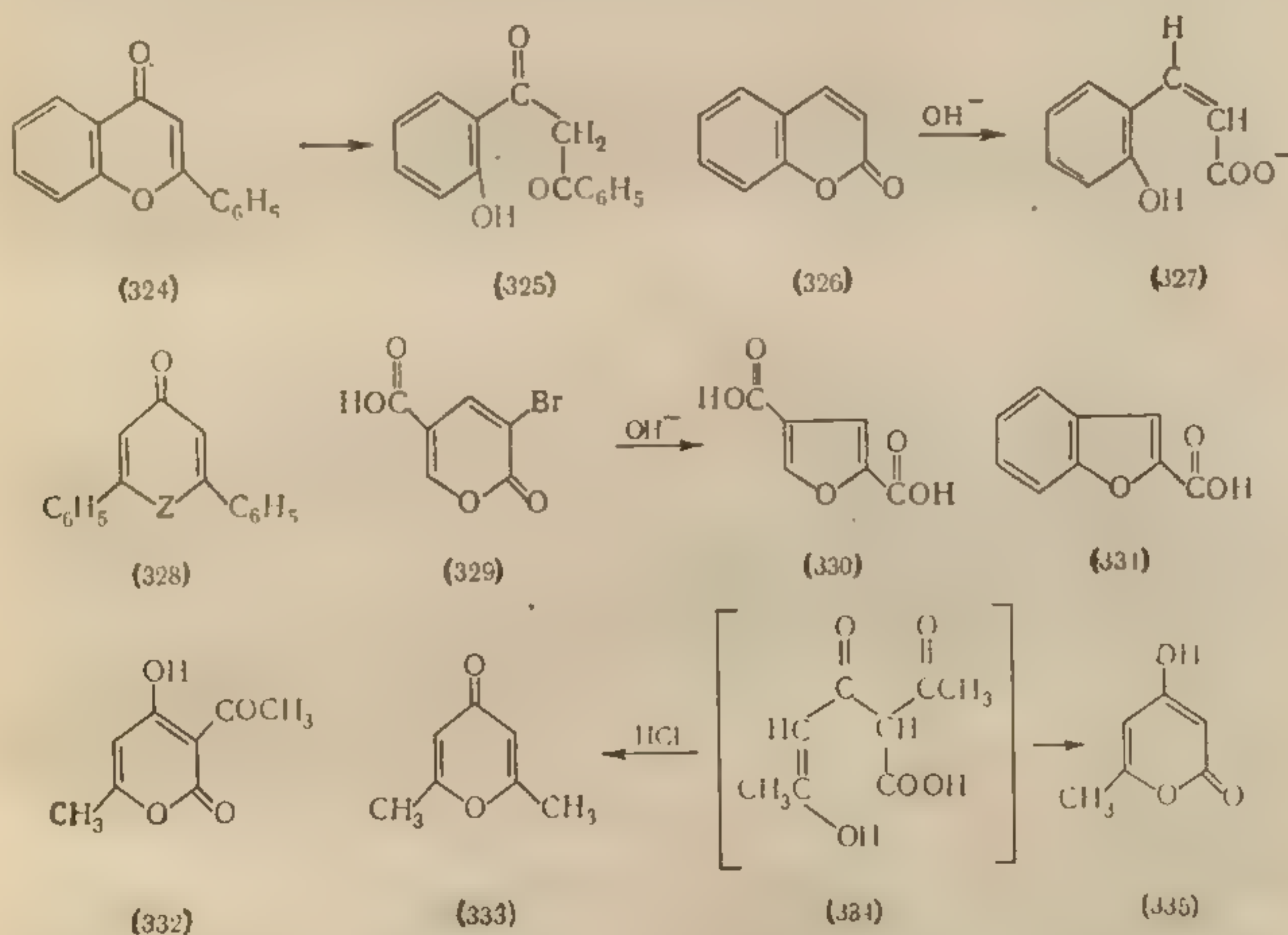
(325)



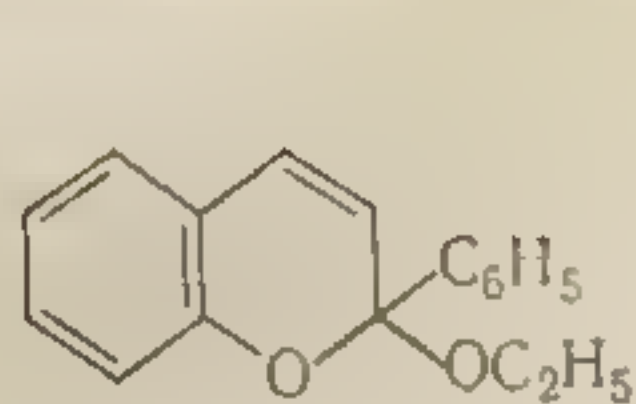
(326)

Алкоксильные
с оиевыми солям
флавилия (72) при
ние (336); переку
NH₂) из этилового
через промежуточн
псевдооснования ча
соединения (прим

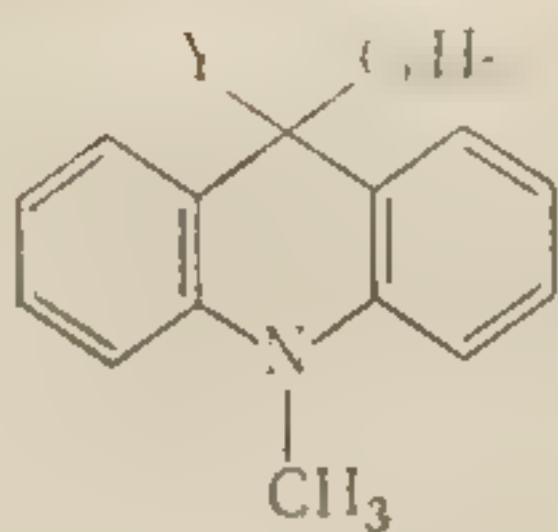
Кольца пирона часто раскрываются щелочью. Хромоны превращаются под действием щелочи в β -дикарбонильные соединения (пример: 324 \rightarrow 325), а кумарины — обратимо в соли кумариновых кислот (пример: 326 \rightarrow 327). 3-Бромпироны-2 и 3-бромкумарины образуют фуран- и бензофуран-2-карбоновые кислоты путем раскрытия цикла с последующим его замыканием (примеры: 329 \rightarrow 330; 293 или 294 \rightarrow 331). Таким же образом раскрываются кольца пирона при действии водных растворов кислот, вероятно, путем протонизации и атаки молекул воды. Например, дегидрацетовая кислота (332) дает соединение (334), которое немедленно образует (333) или (335) под действием HCl или H₂SO₄ соответственно.



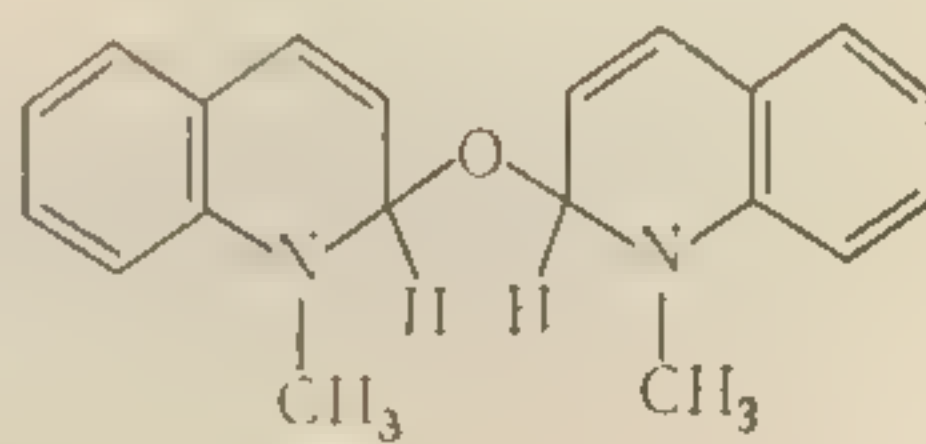
Алкоксильные ионы. При взаимодействии алкоксильных ионов с ониевыми солями образуются простые эфиры. Например, ион флавилия (72) при действии CH₃COONa—C₂H₅OH дает соединение (336); перекристаллизация соединения (337; Y=OH или NH₂) из этилового спирта приводит к структуре (337; Y=C₂H₅O) через промежуточно образующийся ион акридиния. При хранении псевдооснования часто теряют воду и переходят в бимолекулярные соединения (пример: 338).



(336)



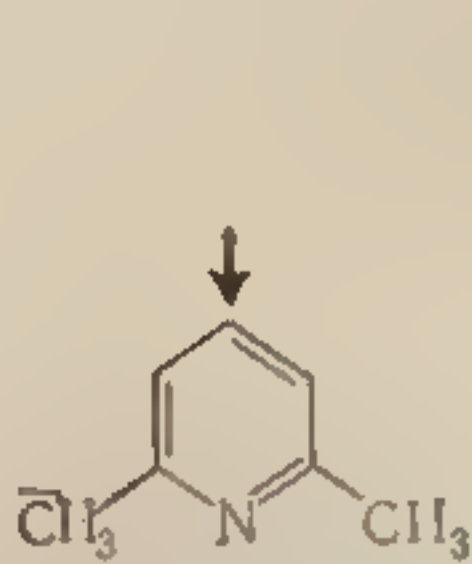
(337)



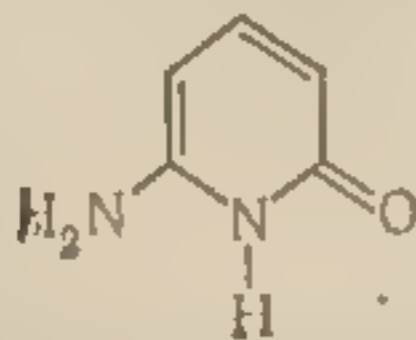
(338)

Амины и амидные ионы. При действии амидных ионов $[\text{NaNH}_2 - \text{C}_6\text{H}_5\text{N}(\text{CH}_3)_2]$ на пиридин образуется 2-аминопиридин (при 110°), 2,6-диаминопиридин (при 170°) или 2,4,6-триаминопиридин (при 200° с небольшим выходом), что свидетельствует о дезактивирующем влиянии электронодонорных аминогрупп*. Реакция протекает в одном из α -положений, если оба они не заняты. Так, 2,6-лутидин (339), 2-метилхинолин и акридин дают γ -аминопроизводные. Изохинолин реагирует в положении 1. Метил-амид натрия ($\text{Na}^+\text{NHCH}_3^-$) превращает пиридин в его 2-метиламинопроизводное. Реагируют также пиридоны [пример: пиридон-2 + NaNH_2 при $220^\circ \rightarrow$ (340)].

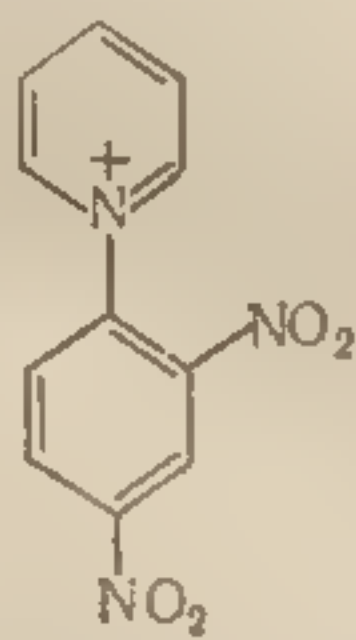
Ионы пиридиния с сильно электроноакцепторными заместителями у атома азота реагируют с аминами, давая структуры с открытой цепью. Например, ион 1-(2,4-динитрофенил)пиридиния (341) образует дианил глутаконового альдегида (342) и 2,4-динитроанилин ($\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$, 100°) (реакция Цинке). Аналогичным образом реагируют пиридинсульфотриоксид (291), а также ионы 1-циан- и 1-(4-пиридил)пиридиния (282). Кроме того, может происходить последующее замыкание цикла; например, ион 2-(2,4-динитрофенил)изохинолиния дает соединение (343) ($\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2$, 190°).



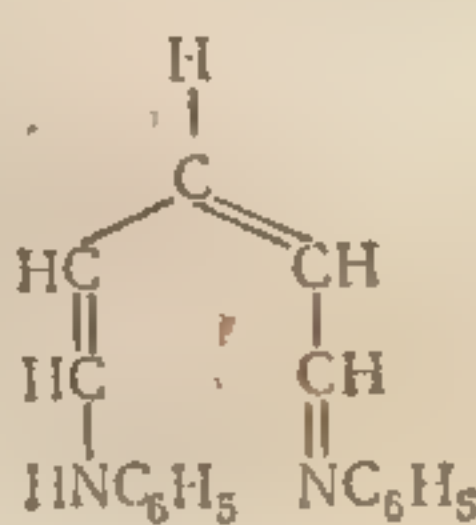
(339)



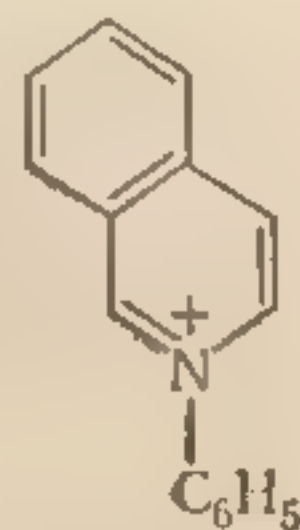
(340)



(341)



(342)

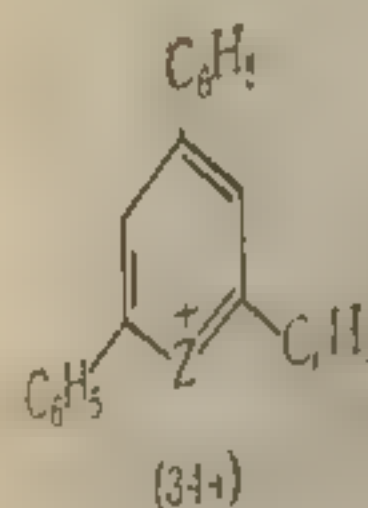


(343)

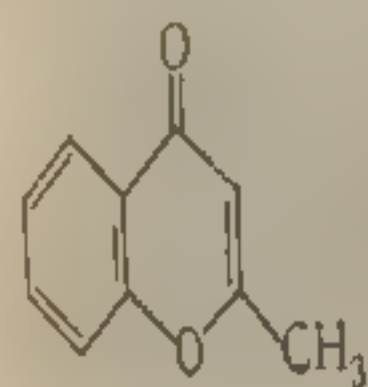
При обработке аммиаком ионы пирилия и 3,4-бензпирилия дают пиридины [пример: (344; $Z = \text{O}$) \rightarrow 2,4,6-трифенилпиридин], при действии первичных аминов образуются соли пиридиния [пример: (344; $Z = \text{O}$) + $\text{CH}_3\text{NH}_2 \rightarrow$ (344; $Z = \text{NCH}_3$)], а при

* Реакция А. Е. Чичибабина, — Прим. ред.

...модель...
[пример: (344; $Z = \text{O}$)
...аммиаком, аминами, амидом...
образуют аддукты (345)
...путем могут (быть) ...
... (например, 346) ...]



(344)

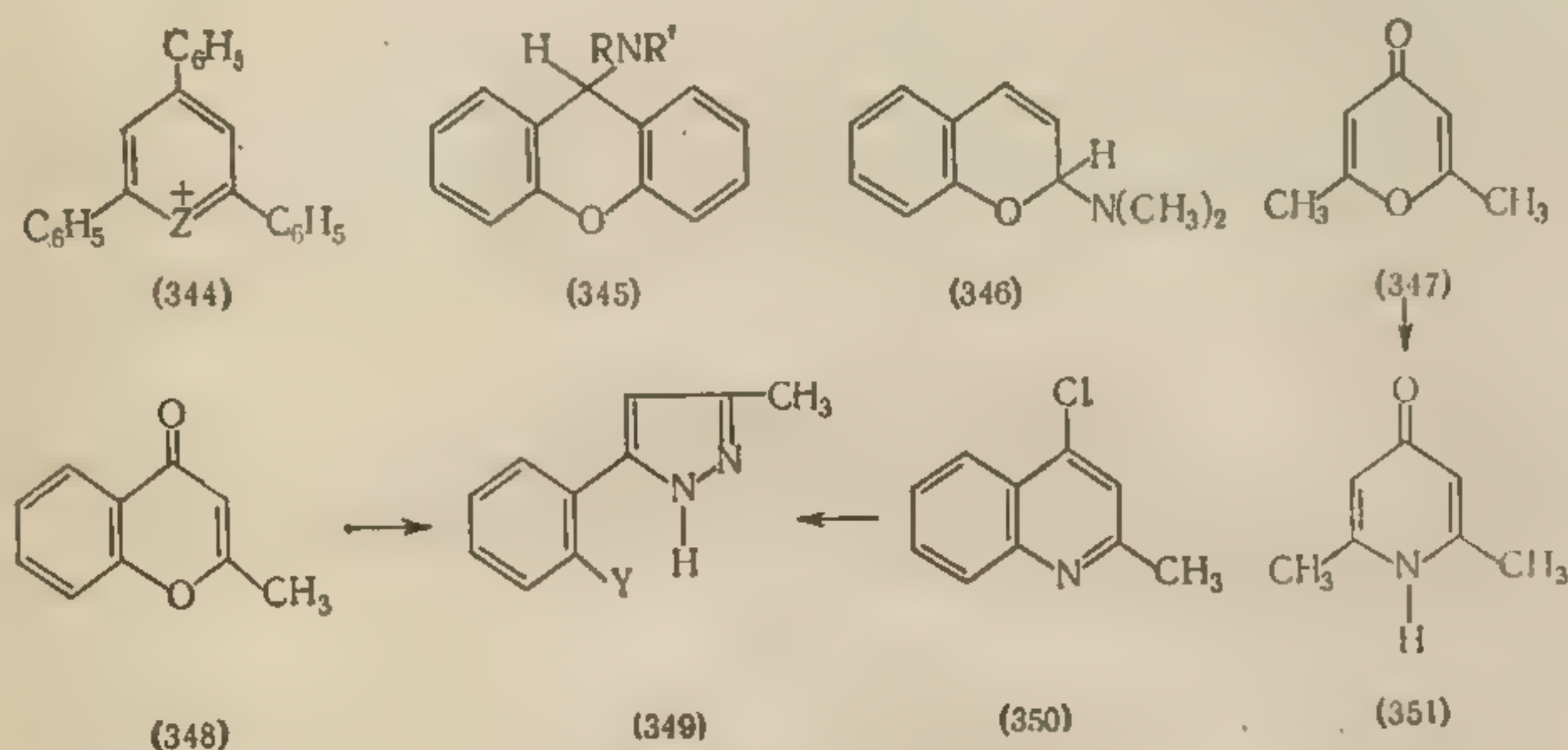


(348)

Многочисленные п...
взя кислота (55)] и н...
ветствующие пиридин...
или первичными ами...
100] Однако с гидра...
пример: 348 \rightarrow 34...
рые хинолины (при...
Сульфидные ионы...
... в соли триапи...
 \rightarrow (344; $Z = \text{S}$)].

Хлорид-ионы. N-О...
ствуют с хлорокислю...
 γ -хлорпроизводных, в...
межточно образуюш...
матизации (см. такж...
таким же путем хлор...
кислот [пример: пи...
ветствующую реакци...
Как правило, хлор...
и пирилия. Хлорид...
с заметным количест...
дихлоргидрат ($\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{Cl}_2$)

взаимодействии с фенилгидразинами — пиридин-1-арилимины [пример: (344; $Z = \text{NNC}_6\text{H}_5$)] [14]. Ионы ксантилия (78) с аммиаком, аминами, амидами, мочевины, сульфамидами и имидами образуют аддукты (345); последние четыре класса соединений таким путем могут быть охарактеризованы. Аддукты сходного строения (например, 346) дают ионы 2,3-бензпирилия [15].

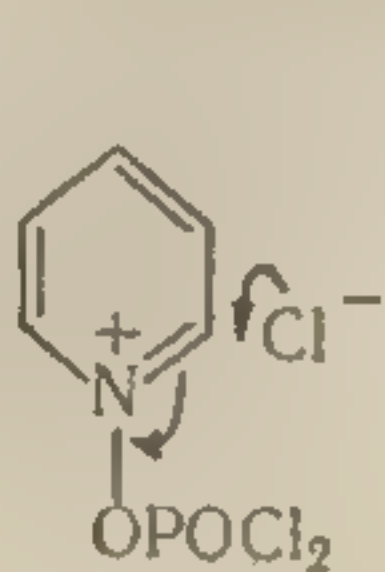


Моноциклические пироны [например, (335), (347) и хелидоновая кислота (55)] и изокумарины (стр. 64) превращаются в соответствующие пиридоны и изохинолоны при обработке аммиаком или первичными аминами [например 347 \rightarrow 351 с $\text{NH}_3\text{—H}_2\text{O}$, 100°]. Однако с гидразином γ -пироны и хромоны дают пиразолы (пример: 348 \rightarrow 349; $Y = \text{OH}$). Аналогично реагируют некоторые хинолины (пример: 350 \rightarrow 349; $Y = \text{NH}_2$).

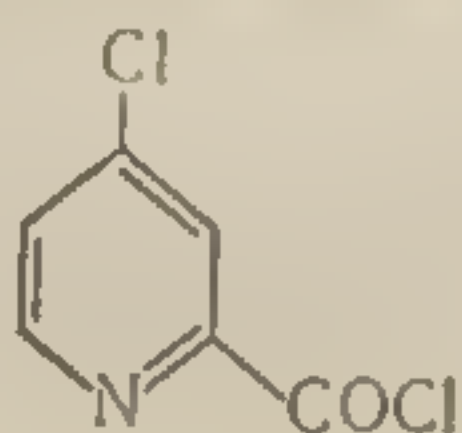
Сульфидные ионы. Сульфидные ионы превращают соли пирилия в соли тиапирилия [16] [пример: (344; $Z = \text{O}$) + $\text{Na}_2\text{S} \rightarrow$ (344; $Z = \text{S}$)].

Хлорид-ионы. N-Окиси пиридинов и бензопиридинов взаимодействуют с хлорокисью фосфора (или SO_2Cl_2) с образованием α - и γ -хлорпроизводных, вероятно, путем реакции хлорид-ионов с промежуточно образующимся комплексом (352) и последующей ароматизации (см. также стр. 104). Хлористый тионил, по-видимому, таким же путем хлорирует ядро некоторых пиридинкарбоновых кислот [пример: пиколиновая кислота \rightarrow (353)]; см. также соответствующую реакцию с пиридином (стр. 56).

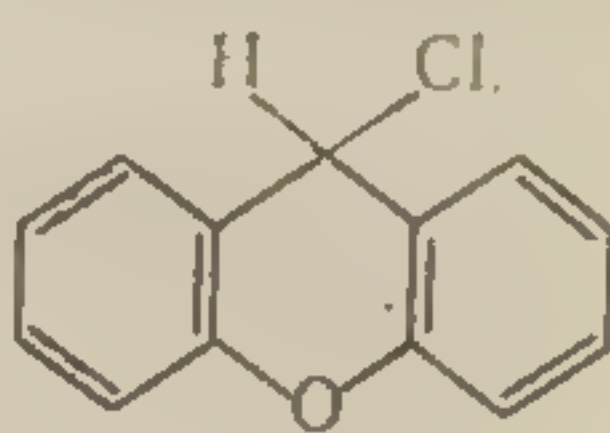
Как правило, хлорид-ионы не реагируют с солями пиридиния и пирилия. Хлорид ксантилия находится, однако, в равновесии с заметным количеством соединения (354), но соответствующий дихлоргидрат ($\text{C}_{13}\text{H}_9\text{O}^+\text{HCl}_2^-$) полностью ионизован.



(352)



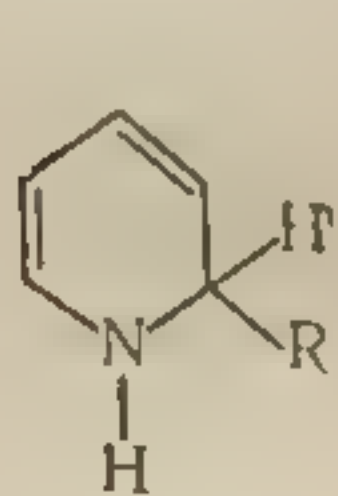
(353)



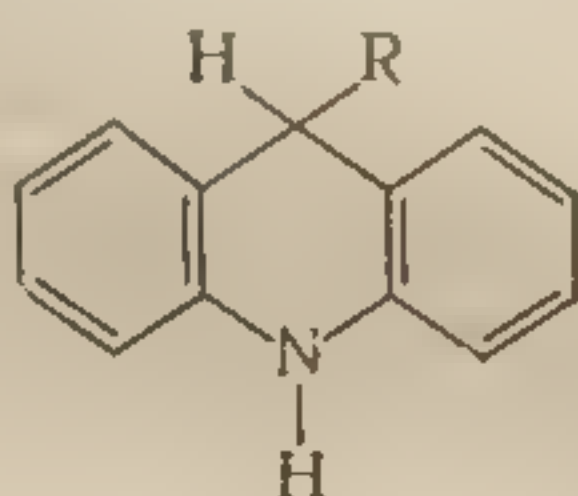
(354)

Металлоорганические соединения. С литийалкилами и литий-арилами (реактивы Гриньяра, за исключением аллильного производного, обычно дают небольшие выходы) пиридин образует 2-алкил- и 2-арилпроизводные (например, в ксилоле при 100°). При более низких температурах образуются также соответствующие дигидропиридины (355 или его таутомер). Бензопиридины замещаются в одно из α -положений, если оба эти положения не заняты. Из хинолина и изохинолина дигидропроизводные образуются легче, чем из пиридина. Основным продуктом реакции акридина является соединение (356). Соответствующие реакции с N-окисями дают α -замещенные ароматические соединения путем отщепления гидроксильных ионов от промежуточно образующихся соединений типа (357), но с низкими выходами вследствие окисления металлоорганических соединений N-окисями.

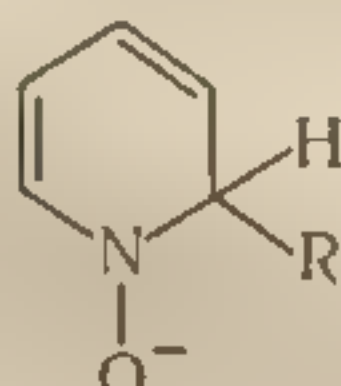
С металлоорганическими соединениями легко взаимодействуют положительно заряженные гетероциклические системы. Например, ион 1-метилхинолиния при действии реактива Гриньяра дает соединение (358), ион флавилия (72) образует смесь соединений (359) и (360). При действии циклопентадиенилнатрия (361) на пи-



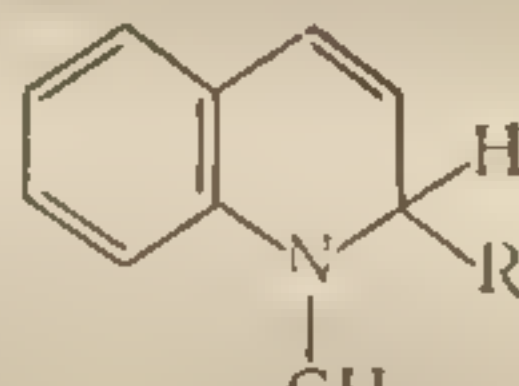
(355)



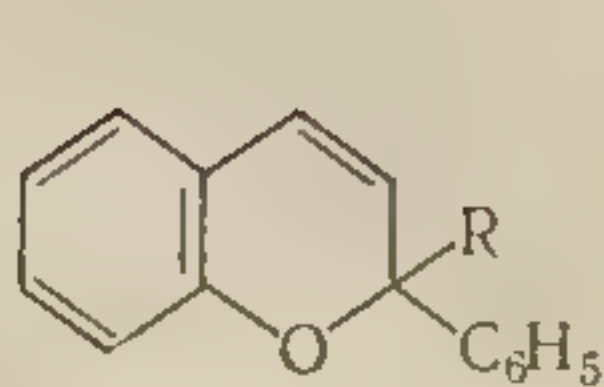
(356)



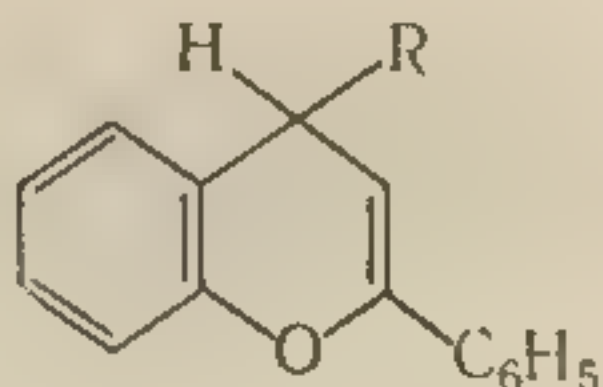
(357)



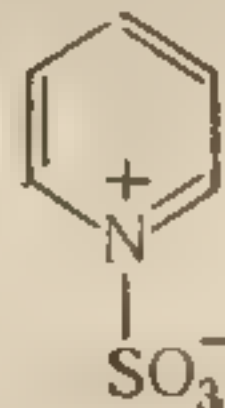
(358)



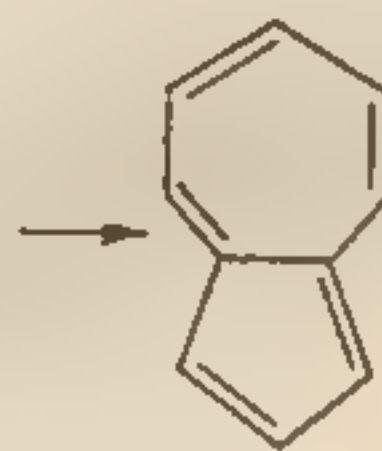
(359)



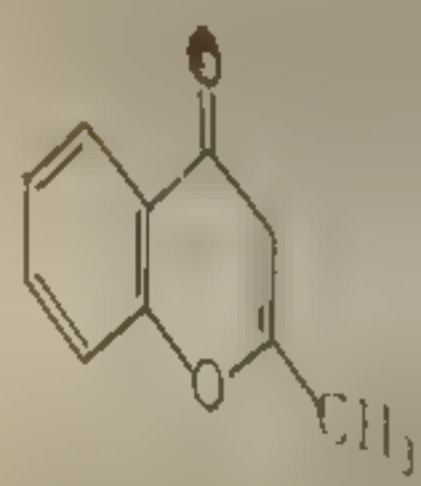
(360)



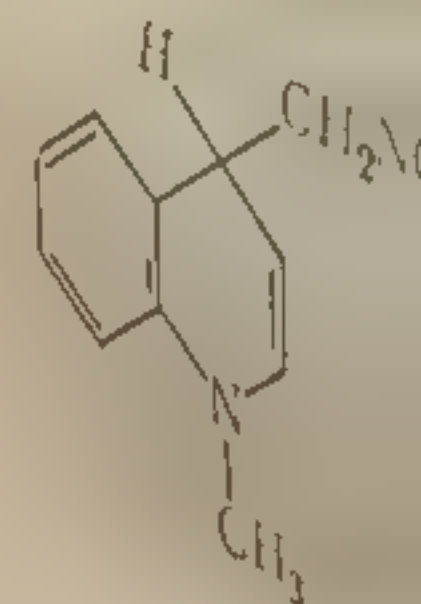
(361)



(362)



(363)



(368)

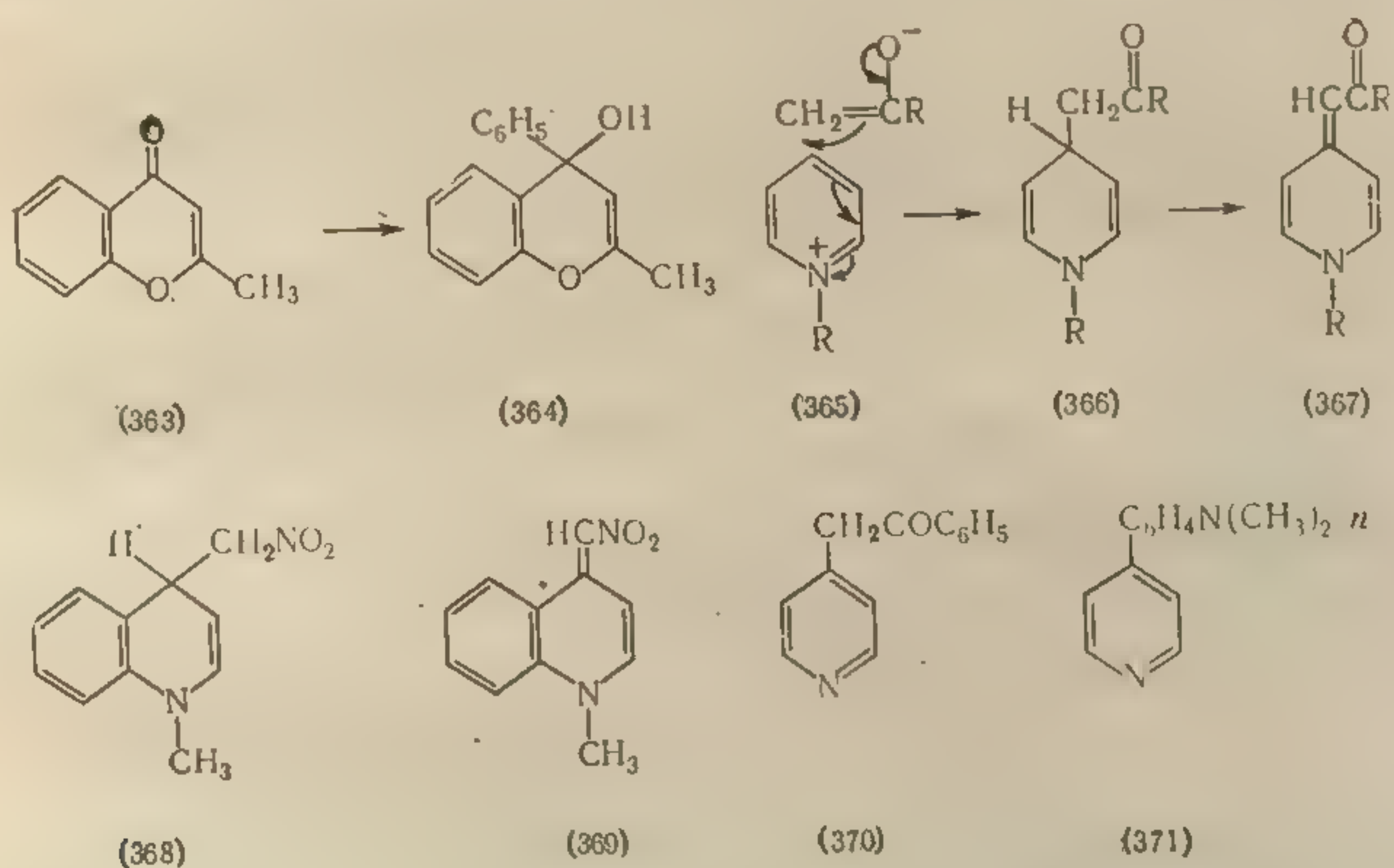
Например, ион соединения (374) [25]. В др диниевым анало

ридинсульфотриоксид образуется азулен (362) путем раскрытия цикла и последующего замыкания [17].

Пироны с реактивами Гриньяра образуют псевдооснования, которые соответствуют солям пирилия [пример: (363) + $C_6H_5MgBr \rightarrow (364)$].

Активированные метильные и метиленовые соединения. Активированные метильные и метиленовые соединения реагируют с катионами пиридиния и пирилия в виде аниона. Ионы пиридиния присоединяются к кетонам (365) с образованием соединений типа (366), которые могут быть выделены или окислены *in situ* в ангидрооснования (367) [ср. (488) \rightarrow (489)]. Ионы хинолиния, изохинолиния и акридиния образуют аналогичные аддукты, устойчивость которых возрастает в указанном порядке. Присоединение может происходить в положении 2 или 4 хинолинового кольца [18—22]. Аналогично реагируют и нитросоединения алифатического ряда. Например, ион 1-метилхинолиния с CH_3NO_2 в пиперидине образует структуры (368) и (369). Ионы 1-бензоилпиридиния так же реагируют с ацетофеноном и диметиланилином и образуют продукты ароматического характера (370, 371).

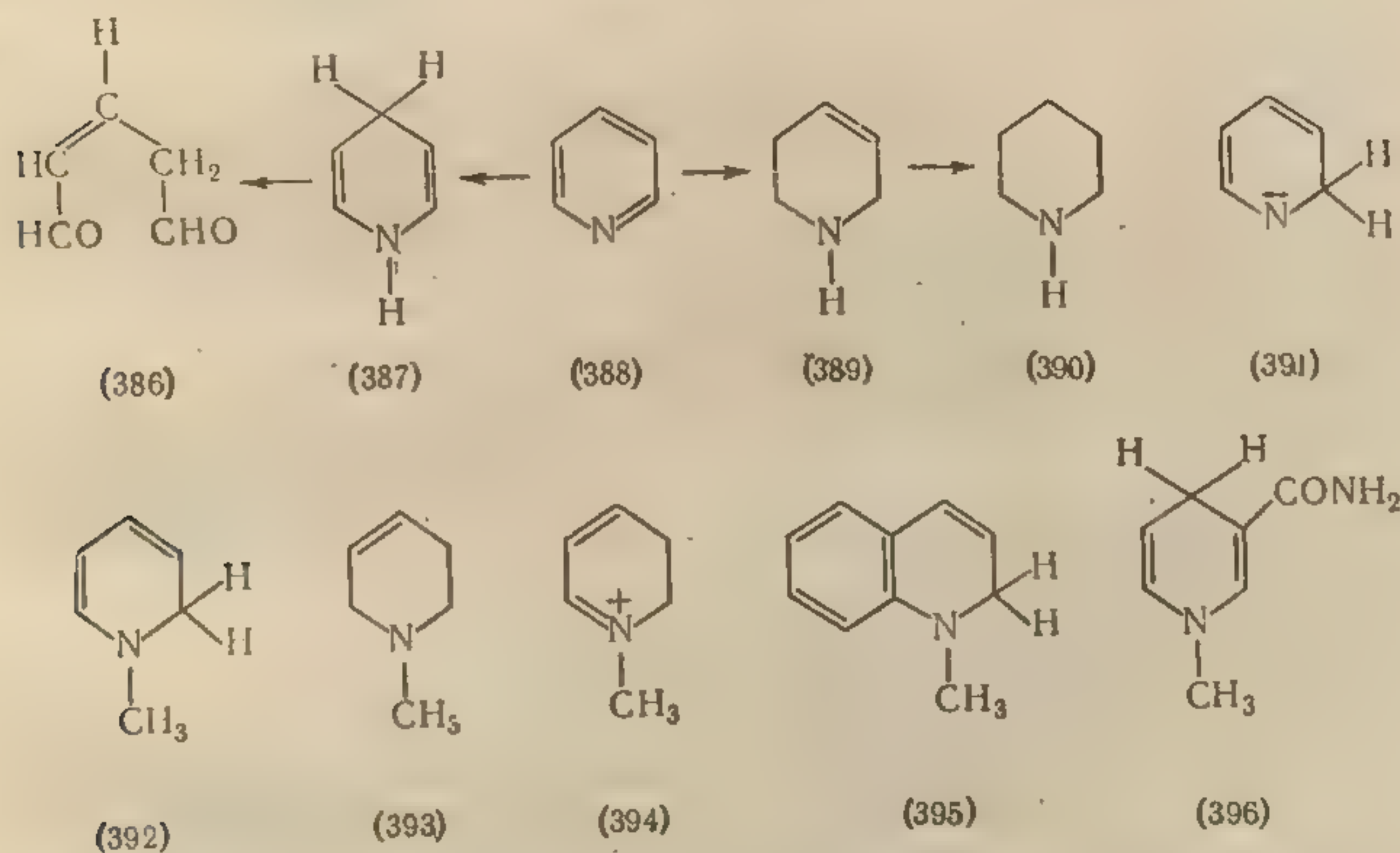
Соли пирилия реагируют с некоторыми соединениями, содержащими реакционноспособные метильные группы, с раскрытием цикла и последующим замыканием бензольного кольца.



Например, ион 2,4,6-трифенилпирилия (372) с нитрометаном дает соединение (373) [23, 24], а с ацетоуксусным эфиром — соединение (374) [25]. В других случаях соли пирилия, подобно своим пиридиниевым аналогам, реагируют без раскрытия цикла. Например,

Нитрильные ионы. Нитрильные ионы реагируют с ионами бензопиридиния (хинолиния). Так, ионы 1-метилхинолиния образуют соединение (382) ($\text{KCN} - \text{H}_2\text{O}$) (необычная ориентация при присоединении), а ионы 1-бензоилхинолиния, образовавшиеся *in situ* из хинолина и $\text{C}_6\text{H}_5\text{COCl}$, реагируют с нитрильными ионами с образованием веществ Райссера (пример: 383); изохинолины также дают соединения Райссера (пример: 384). Присоединение цианистого водорода по двойной связи кумарина приводит к соединению (385).

Восстановление. При действии металлического натрия в спирте или в жидком аммиаке пиридин восстанавливается в 1,4-дигидропиридин (или его таутомер), который, прежде чем его успевают выделить, гидролизуется до глutarового альдегида $[(388) \rightarrow (387) \rightarrow (386)]$. Аналогично 2-пиколлин дает циклогексенон при циклизации промежуточно образующегося гександиона-1,5. Кроме того, пиридины могут быть восстановлены до Δ^3 -тетрагидропиридинов и пиперидинов ($\text{Na} - \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$) (388 \rightarrow 389, 390). При восстановлении пиридина алюмогидридом лития образуется соединение (391), которое при действии воды дает 1,2-дигидропиридин (или его таутомер).



Кольца, содержащие положительно заряженный атом, восстанавливаются легко. При действии борогидрида натрия ион 1-метилпиридиния (H_2O , 15°) дает 1,2-дигидропроизводное (392) при $\text{pH} > 7$ и 1,2,3,6-тетрагидропроизводное (393) при $\text{pH} 2-5$, которое образуется, вероятно, через соединение (394), образовавшееся путем присоединения протона к дигидропроизводному (392). Комплексные гидриды (NaBH_4 , LiAlH_4) восстанавливают ионы

1-метилхинолиния в 1,2-дигидропроизводные (пример: 395); ионы 1-метилизохинолиния также дают 1,2-дигидропроизводные. При восстановлении ионов пиридиния гидросульфитом натрия ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O} - \text{Na}_2\text{CO}_3$) образуются 1,4-дигидропиридины (пример: 396) [26]. Сильные восстановители (например, $\text{Sn} - \text{HCl}$, $\text{Zn} - \text{HCl}$) приводят к полному восстановлению гетероциклического кольца. Например, ион 1-метилхинолиния превращается в 1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин. Обратимое восстановление кольца пиридиния коферментами I и II (стр. 215) имеет важное физиологическое значение.

АТАКИ СВОБОДНЫХ РАДИКАЛОВ НА УГЛЕРОДНЫЕ АТОМЫ КОЛЬЦА

Атомы галогенов. Парофазное галогенирование пиридина при высоких температурах приводит к образованию смеси 2-бром- и 2,6-дибромпиридинов (Br_2 , 500° ; $\text{CuBr} - \text{Br}_2$, 350°), смеси 2-хлор- и 2,6-дихлорпиридинов (Cl_2 , 270°), по-видимому, путем атаки атомарными галогенами (ср. стр. 46—48). В аналогичных условиях (Br_2 , 450°) хиолин дает 2-бромхиолин, а изохиолин — небольшое количество 1-бромизохинолина. Пиридин с азотной кислотой реагирует при 450° с образованием 2-нитропиридина с выходом 2,5%.

Арильные радикалы. При реакции пиридина с фенильными радикалами [из $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}(\text{NO})\text{COCH}_3$, $\text{C}_6\text{H}_5(\text{OCOC}_6\text{H}_5)_4$, $(\text{C}_6\text{H}_5\text{COO})_2$ или $\text{C}_6\text{H}_5\text{I}(\text{OCOC}_6\text{H}_5)_2$] образуется смесь 2-, 3- и 4-фенилпиридинов с выходами 53, 33 и 14% соответственно. Таким же образом реагируют замещенные фенильные радикалы.

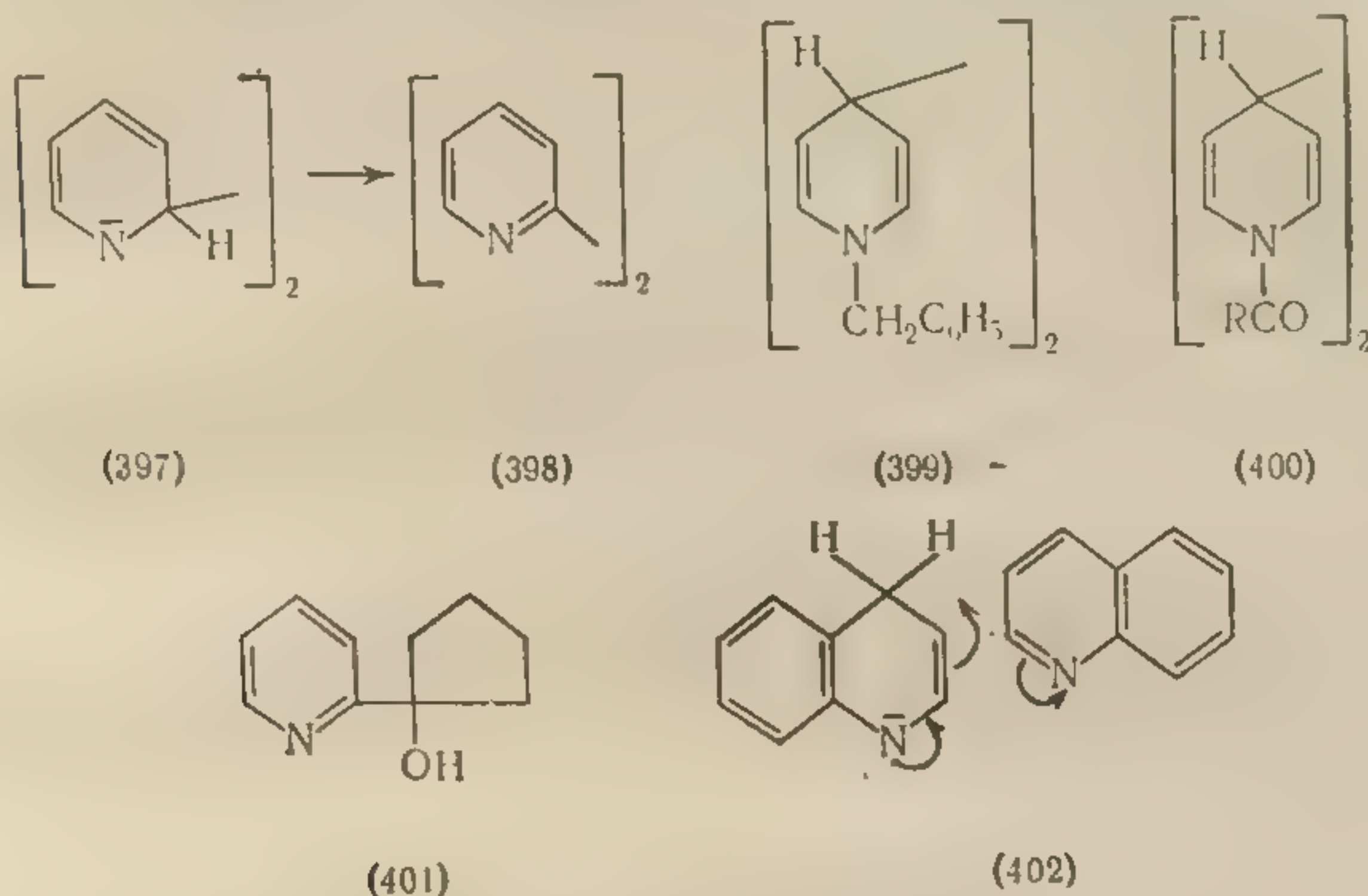
Алкильные радикалы. Алкильные радикалы, образовавшиеся *in situ* при электролизе ($\text{RCOO}^- \rightarrow \text{R} \cdot + \text{CO}_2$) или термическом разложении [$(\text{RCOO})_2 \rightarrow 2\text{R} \cdot + 2\text{CO}_2$; $\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_4 \rightarrow \text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_2 + 2\text{CO}_2 + 2\text{CH}_3 \cdot$], реагируют с пиридином, давая 2- и 4-алкилпроизводные [27].

Реакции димеризации. Под действием металлического натрия при 20° пиридин образует смеси 2,2'-, 2,3'-, 2,4', и 4,4'-дипиридилов, по-видимому, путем ароматизации образующегося в качестве промежуточного продукта дигидропроизводного (397 \rightarrow 398); при реакции пиридина в присутствии никеля Ренея образуется 2,2'-дипиридил (пример: 398) [28]. При этом могут быть выделены некоторые дигидропроизводные; так, ион 1-бензилпиридиния (Na/Hg) дает соединение (399), пиридин (Zn в уксусном ангидриде или хлоругольном эфире) образует соединение (400; $\text{R} = \text{CH}_3$ и OC_2H_5 соответственно). Эти реакции аналогичны реакциям получения пинаколов из кетонов. Действительно, смесь пиридина и циклопентанона по действием амальгамы алюминия дает карбиол (401).

(397)

Отщепление
представляют
и образуют
с электрофил
углерода. Ан
[29] по атому
(404 \rightarrow 409)
Кольбе (404
дит, вероятно
(пример: аз
Пиридинов
серы и дают
Катализир
ваются до пи
сутствии бла
становление
используются
отравлять к
нее, чем бе
и акридины
ветственно. Н
ходит с боль

Под действием металлического натрия хинолин дает главным образом 2,3'-дихинолил, образование которого, вероятно, можно объяснить восстановлением и последующим взаимодействием аниона дигидрохинолина со второй молекулой хинолина (402).

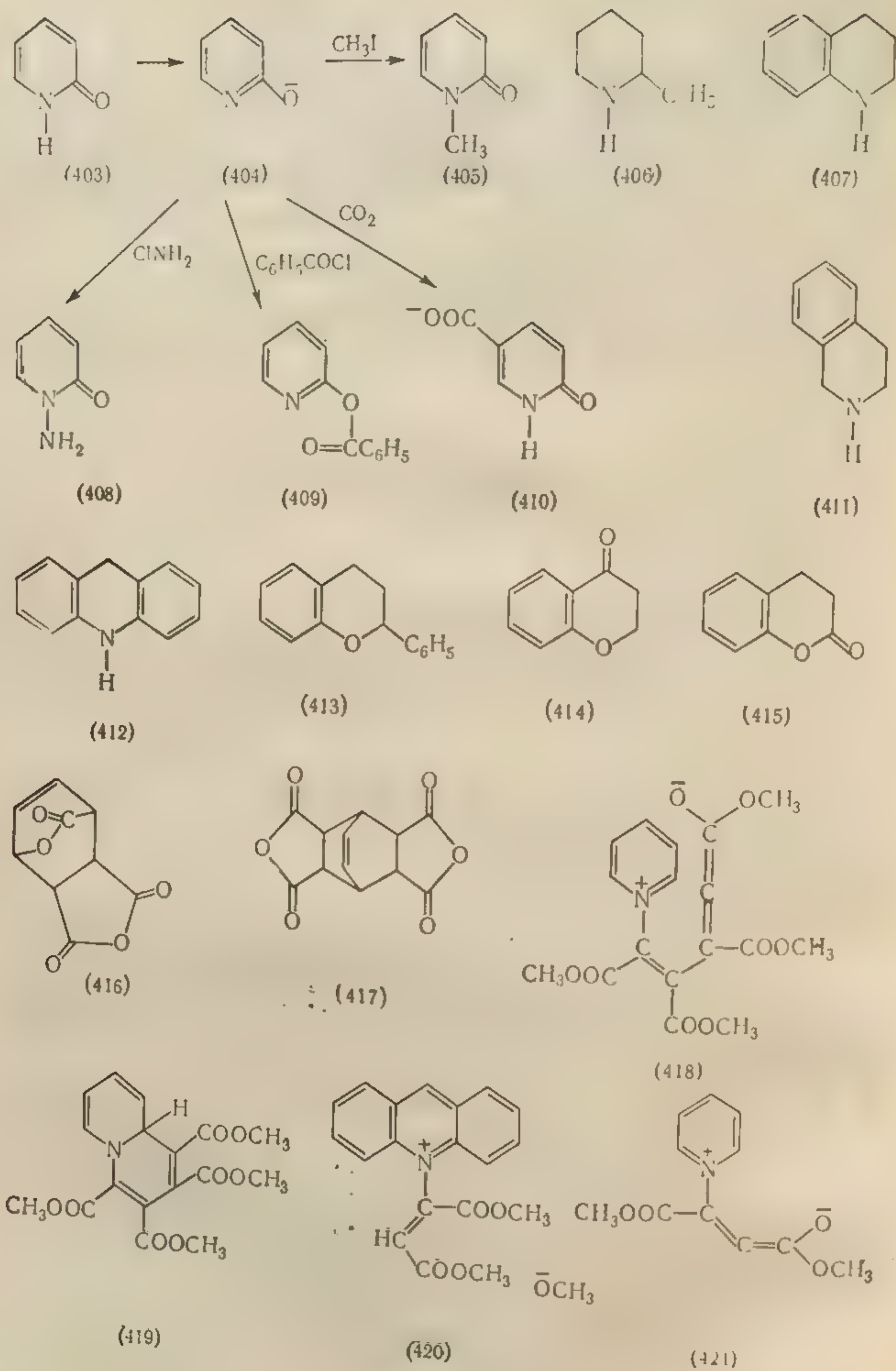


ДРУГИЕ РЕАКЦИИ

Отщепление протона от атома азота кольца. Пиридоны представляют собой слабые кислоты ($pK_a \approx 11$) (ср. 403 → 404) и образуют анионы (404), которые очень легко реагируют с электрофильными агентами по атомам азота, кислорода или углерода. Анион (404) пиридона-2 алкилируется и аминируется [29] по атому азота (404 → 405, 408), ацилируется по кислороду (404 → 409) и реагирует по углеродному атому кольца в реакции Кольбе (404 → 410). Атака на анион пиридона (ср. 404) происходит, вероятно, и при других реакциях электрофильного замещения (пример: азосочетание хинолона-4; см. стр. 59).

Пиридитионы-2 в присутствии оснований алкилируются по атому серы и дают 2-алкилтиопиридины.

Каталитическое гидрирование. Пиридины легко восстанавливаются до пиперидинов (например, H_2 /никель Ренея, 120°). В присутствии благородных металлов в качестве катализаторов восстановление происходит гладко (при 20°), если основания используются в виде хлоргидратов; свободные основания могут отравлять катализатор. Пиридиновое кольцо восстанавливается легче, чем бензольное; так, 2-фенилпиридин, хинолин, изохинолин и акридин образуют соединения (406), (407), (411) и (412) соответственно. Исчерпывающее гидрирование этих соединений происходит с большим трудом.



Другие реагенты...
 типа (403) с атомами...
 пиридин с атомами...
 (412) и другие соединения...
 хинолины, но акридин...
 ным продуктом во время...
 (421), которая образует...
 стр. 57. Соединение...
 или с другими молекулами...

РЕАКЦИИ ЗАМЕЩЕНИЯ

Общие положения...
 наковой реакции...
 находящихся в гетероциклах...
 влияние незначительное...
 нии по отношению к...
 местностей, находящихся...



(422) Для замещения...
 (423) Для замещения...
 (424) Для замещения...
 (425) Для замещения...
 (426) Для замещения...
 (427) Для замещения...
 (428) Для замещения...
 (429) Для замещения...
 (430) Для замещения...
 (431) Для замещения...
 (432) Для замещения...
 (433) Для замещения...
 (434) Для замещения...
 (435) Для замещения...
 (436) Для замещения...
 (437) Для замещения...
 (438) Для замещения...
 (439) Для замещения...
 (440) Для замещения...
 (441) Для замещения...
 (442) Для замещения...
 (443) Для замещения...
 (444) Для замещения...
 (445) Для замещения...
 (446) Для замещения...
 (447) Для замещения...
 (448) Для замещения...
 (449) Для замещения...
 (450) Для замещения...
 (451) Для замещения...
 (452) Для замещения...
 (453) Для замещения...
 (454) Для замещения...
 (455) Для замещения...
 (456) Для замещения...
 (457) Для замещения...
 (458) Для замещения...
 (459) Для замещения...
 (460) Для замещения...
 (461) Для замещения...
 (462) Для замещения...
 (463) Для замещения...
 (464) Для замещения...
 (465) Для замещения...
 (466) Для замещения...
 (467) Для замещения...
 (468) Для замещения...
 (469) Для замещения...
 (470) Для замещения...
 (471) Для замещения...
 (472) Для замещения...
 (473) Для замещения...
 (474) Для замещения...
 (475) Для замещения...
 (476) Для замещения...
 (477) Для замещения...
 (478) Для замещения...
 (479) Для замещения...
 (480) Для замещения...
 (481) Для замещения...
 (482) Для замещения...
 (483) Для замещения...
 (484) Для замещения...
 (485) Для замещения...
 (486) Для замещения...
 (487) Для замещения...
 (488) Для замещения...
 (489) Для замещения...
 (490) Для замещения...
 (491) Для замещения...
 (492) Для замещения...
 (493) Для замещения...
 (494) Для замещения...
 (495) Для замещения...
 (496) Для замещения...
 (497) Для замещения...
 (498) Для замещения...
 (499) Для замещения...
 (500) Для замещения...

Легко гидрируются также ионы пиридиния и пирилия, пиридоны и пироны: например, ион флавилия (72), хромон и кумарин при гидрировании дают соединения (413), (414) и (415) соответственно.

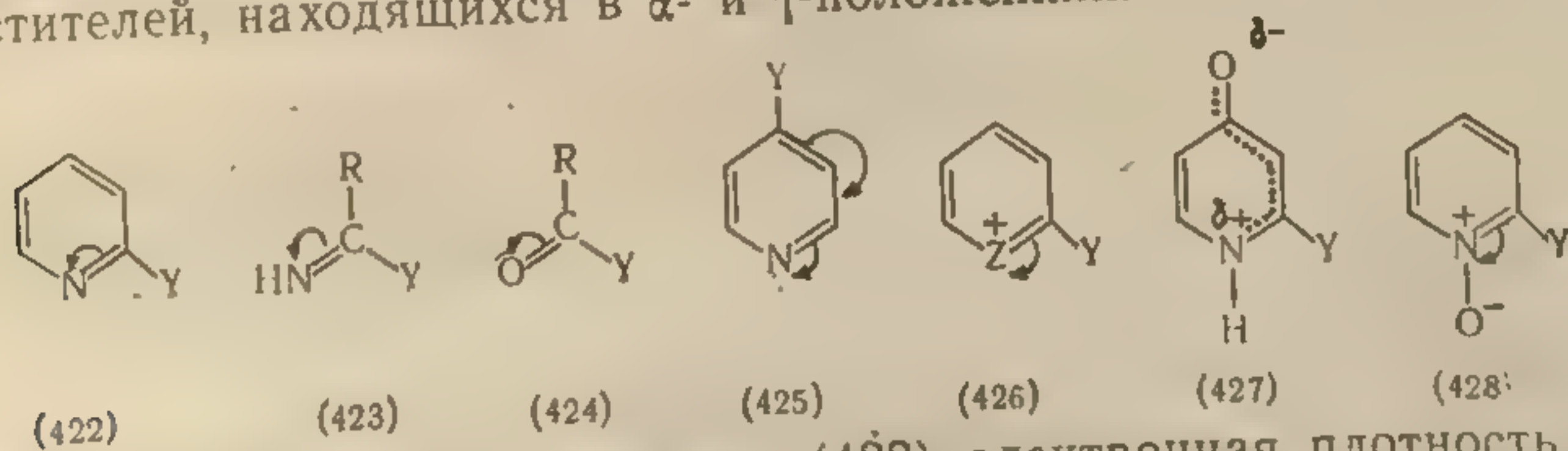
Другие реакции. Аддукты α -пирона с малеиновым ангидридом, образующиеся по реакции Дильса — Альдера (пример: 416), декарбоксилируются и реагируют далее, давая аддукт (417). При действии света α -пироны склонны к полимеризации. Кумарины при действии света со взрывом превращаются в димеры циклобутанового типа (ср. коричная кислота \rightarrow труксилловые кислоты).

Пиридин с ацетилендикарбоновым эфиром образует (418), (419) и другие соединения. Аналогично реагируют хинолин и изохинолин, но акридин (в CH_3OH) дает соединение (420). Промежуточным продуктом во всех случаях является, по-видимому, структура (421), которая образуется по реакции Михаэля, как описано на стр. 57. Соединение (421) взаимодействует с растворителем (420) или с другими молекулами ацетилендикарбонового эфира (418, 419).

РЕАКЦИИ ЗАМЕСТИТЕЛЕЙ, СВЯЗАННЫХ С АРОМАТИЧЕСКИМИ КОЛЬЦАМИ

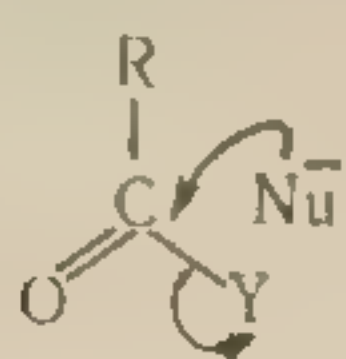
ЗАМЕСТИТЕЛИ У АТОМА УГЛЕРОДА

Общие положения. Влияние гетероатома проявляется в неодинаковой реакционной способности одних и тех же заместителей, находящихся в гетероциклических и бензольных кольцах. Это влияние незначительно, когда заместители находятся в β -положении по отношению к гетероатому, но оно возрастает в случае заместителей, находящихся в α - и γ -положениях.

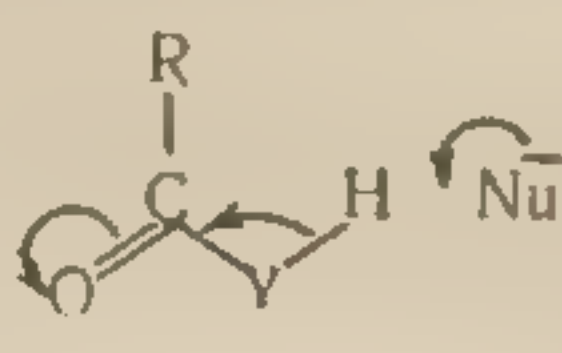


Для α -замещенных пиридина (422) электронная плотность подобна электронной плотности в замещенном иминосоединении (423). Поскольку реакции карбонильных соединений (424) гораздо больше известны, чем реакции иминопроизводных (423), реакции α -замещенных пиридинов часто сравнивают с реакциями карбонильных соединений. Однако смещение электронов в карбонильных соединениях происходит сильнее, чем в пиридине. В соответствующих соединениях происходит смещение электронов в пиридине. В соответствии с этим α -заместители пиридина обладают реакционной способностью, промежуточной между реакционными способностями заместителей в бензоле и заместителей, связанных с карбонильной группой. Уменьшение электронной плотности распространяется до γ -положения пиридина (425) (иллюстрация принципа

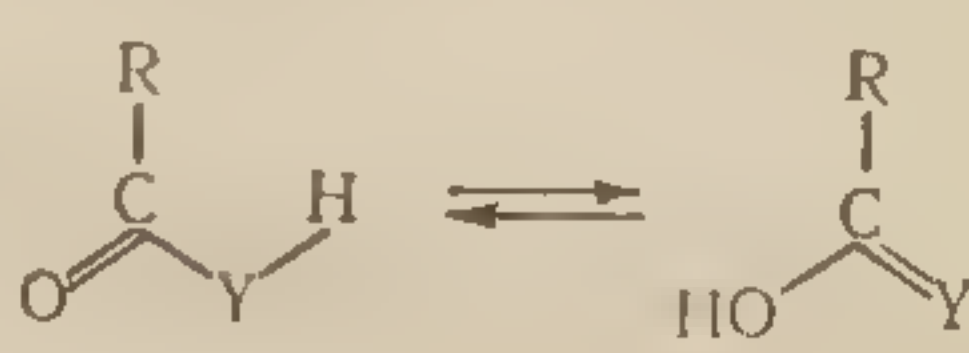
винилогнии), и γ -заместители обладают свойствами, близкими к свойствам α -заместителей. В ионах пиридиния, пирилия и тиапирилия (426) электроны сильнее смещаются к положительно заряженному гетероатому, чем в карбонильных соединениях, и заместители, находящиеся в α - или γ -положениях, имеют повышенную реакционную способность. Пиридоны, пироны, тиапироны и N-окиси могут проявлять себя как электронодонорная или как электроноакцепторная система в зависимости от характера реакции (см. стр. 50). Заместители, находящиеся в α - или γ -положении по отношению к гетероатому в α - и γ -пиридонах, α - и γ -пиронах, а также α - и γ -тиапиронах (пример: 427) и N-окисях пиридина (428), за счет оттягивания электронов к атому кислорода активируются больше, чем в самом пиридине. Заместители, находящиеся в β -положении, не могут быть в сопряжении с гетероатомом и поэтому обычно (однако см. стр. 79, 86) ведут себя так же, как заместители в бензольном кольце. Реакции заместителей часто в большой степени зависят от соседней карбонильной группы. Как и следовало ожидать на основании изложенного выше, реакции α - и γ -заместителей в шестичленных гетероциклических кольцах зависят от тех же факторов. Ниже указаны различные случаи влияния на заместители, а в таблице приведены примеры карбонильных и гетероциклических соединений.



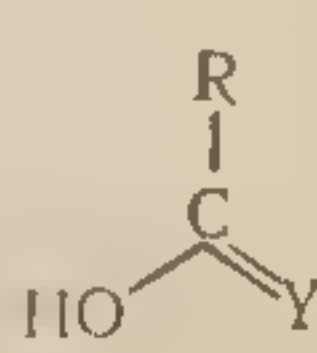
(428a)



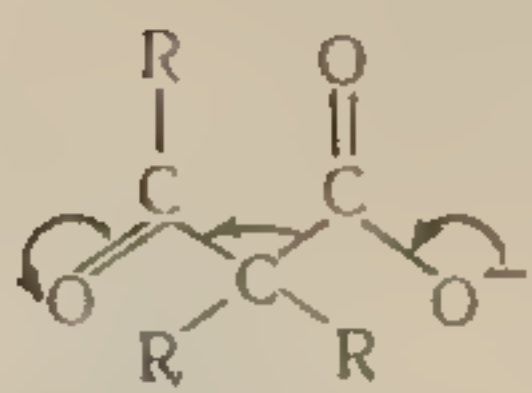
(428b)



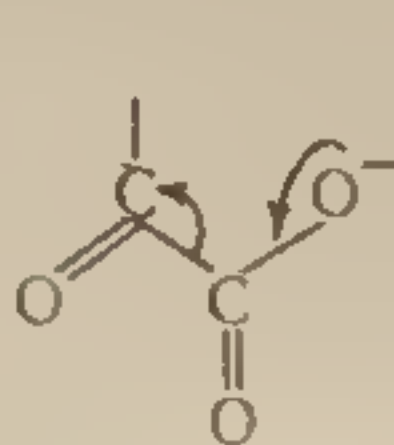
(429)



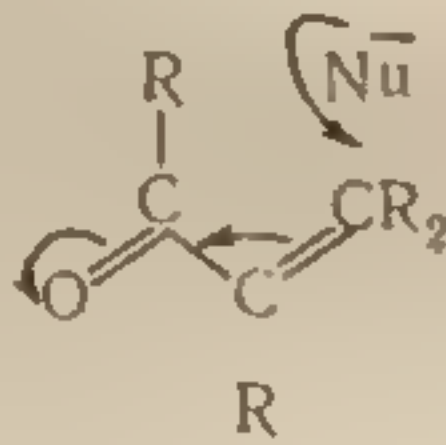
(430)



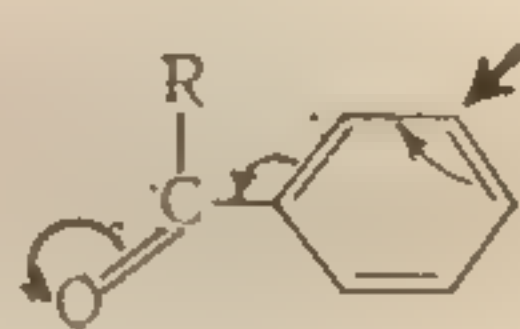
(431)



(432)



(433)



(434)

а) Группы, которые образуют анионы, легко замещаются нуклеофильными агентами (428a).

б) α' -Водородные атомы легко отщепляются в виде протонов (428b).

в) Как следствие (б) возможна таутомерия (429 \rightleftharpoons 430).

г) Двухокись углерода выделяется особенно легко из карбоксиметильной группы (431) и легко из карбоксильной группы (432).

Нуклеофильное замещение | Галоген
Амино
Окисление | Галоген
протона | Амино
Алкил
Тол. пер. | Галоген
Амино
Меркап
Д. карбоксили-рование | Карбокс
Реакции Ми-хаэля | Карбокс
мети
Винил
Этинил
Фенил
Электрофильная атака фенольных групп
Влияние одного
группы. Это влияние
группы, из

д) Эти эффекты могут распространяться через винильную группу, и нуклеофильные агенты присоединяются к винильной и этинильной группам (433) (реакция Михаэля).

е) Электроны оттягиваются от арильной группы (434).

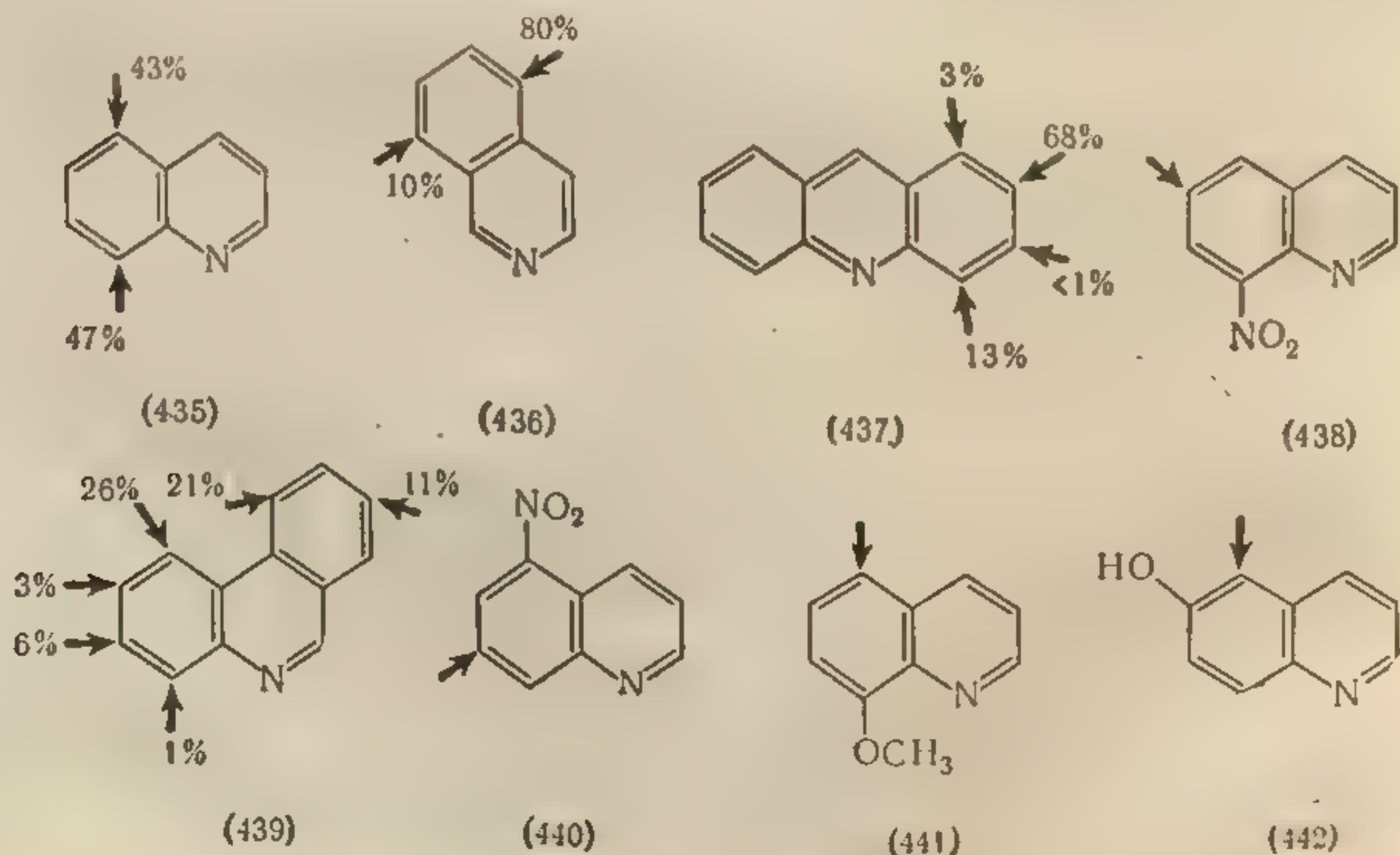
| Тип реакции | Группа | α - или γ - Группы в пиридине | См. стр. | Аналог |
|--------------------------------------|-------------------|---|----------|--|
| Нуклеофильное замещение | Нитро | Легко замещаются | 87 | — |
| | Галоген | Замещаются | 85 | Хлорангидрид |
| | Алкокси | Замещаются при дополнительной активации | 88 | Сложный эфир |
| | Амино | | 93 | Амид |
| Отщепление протона | Гидроксил | Кислые | 88 | Карбоновая кислота |
| | Амино | Слабоосновные | 93 | Амид |
| | Алкил | Активируются | 79 | Кетон |
| Таутомерия | Гидроксил | Примерно 99,9% кето-формы | 88 | Карбоновая кислота (две эквивалентные структуры) |
| | Амино | Примерно 0,1% в ониминной форме | 93 | Амид |
| | Меркапто | Примерно 99,99% в тионной форме | 98 | Тиокарбоновая кислота |
| Декарбоксилирование | Карбоксил | Декарбоксилируются при $\sim 200^\circ$ | 98 | α -Кетокислоты |
| | Карбоксиметил | Декарбоксилируются при $\sim 50^\circ$ | 98 | β -Кетокислоты |
| Реакции Михаэля | Винил | Легко вступают в реакции присоединения по Михаэлю | 101 | α, β -Ненасыщенные кетоны |
| | Этинил | | | |
| | β -Оксиэтил | Легко вступают в реакцию, обратную реакции Михаэля (потеря H_2O) | 90 | β -Оксикетон |
| Электрофильная атака фенильных групп | Фенил | Происходит электрофильное замещение в <i>мета</i> - и <i>пара</i> -положения (примерно 1:1) | 78 | Фенилкетоны |

Влияние одного заместителя на реакционную способность другого. Это влияние обычно имеет второстепенное значение и аналогично влиянию, известному для полизамещенных бензолов.

Как и в случае нафталина, наличие конденсированного бензольного кольца вызывает фиксацию двойных связей, вследствие чего заместители, находящиеся в положении 1 в изохинолине [(34), обратить внимание на нумерацию], ведут себя подобно заместителям, находящимся в положении 2 пиридинового кольца. Заместители, находящиеся в положении 3 изохинолинового кольца, обладают реакционной способностью, промежуточной между реакционными способностями 2- и 3-замещенных пиридинов.

Реакции заместителей, не связанных непосредственно с гетероциклическим кольцом. Как правило, заместители, отделенные от кольца двумя или большим числом углеродных атомов, вступают в обычные реакции алифатических соединений (обратная реакция Михаэля для β' -замещенных этильных производных принципиально невозможна; см. стр. 91). Заместители, связанные непосредственно с конденсированными бензольными кольцами или с арильными группами, вступают в реакции, протекающие по бензольным кольцам, но полностью исключены, конечно, реакции с атомами хлора и гидроксильными группами (см. стр. 87, 90). Заместители, связанные с конденсированным бензольным кольцом хинолина, изохинолина и т. д., следует сравнивать с аналогичными заместителями нафталина, а не с заместителями бензольного кольца; например, оксипроизводные претерпевают реакцию Бухера [ArOH + (NH₄)₂SO₃ → ArNH₂]. Исключения из представленных в этом разделе обобщений рассмотрены ниже.

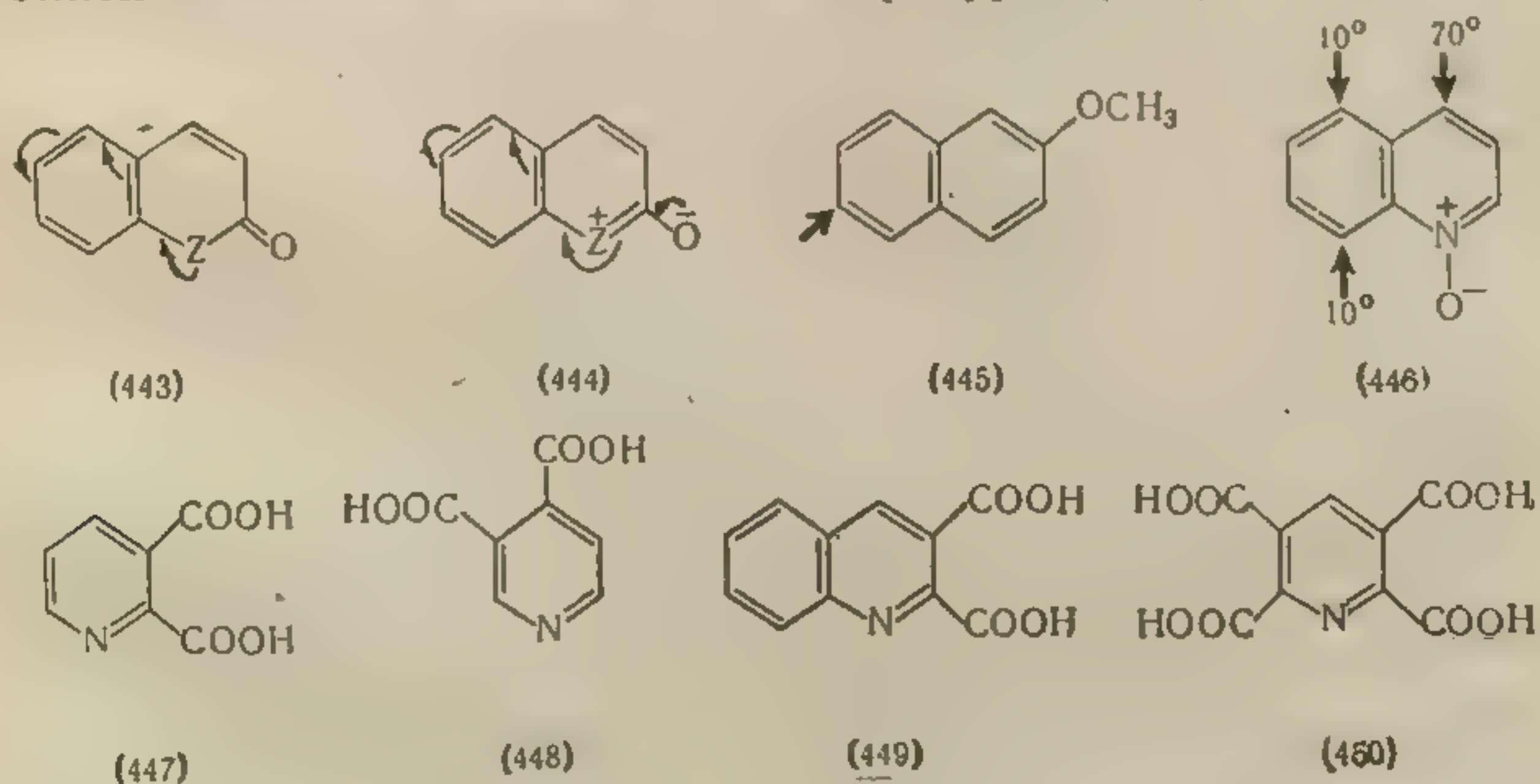
Конденсированные бензольные кольца. В соединениях с конденсированными бензольными кольцами электрофильное замещение протекает обычно в бензольном кольце, а не в гетероциклическом (однако см. стр. 60). Ориентация заместителей в этих со-



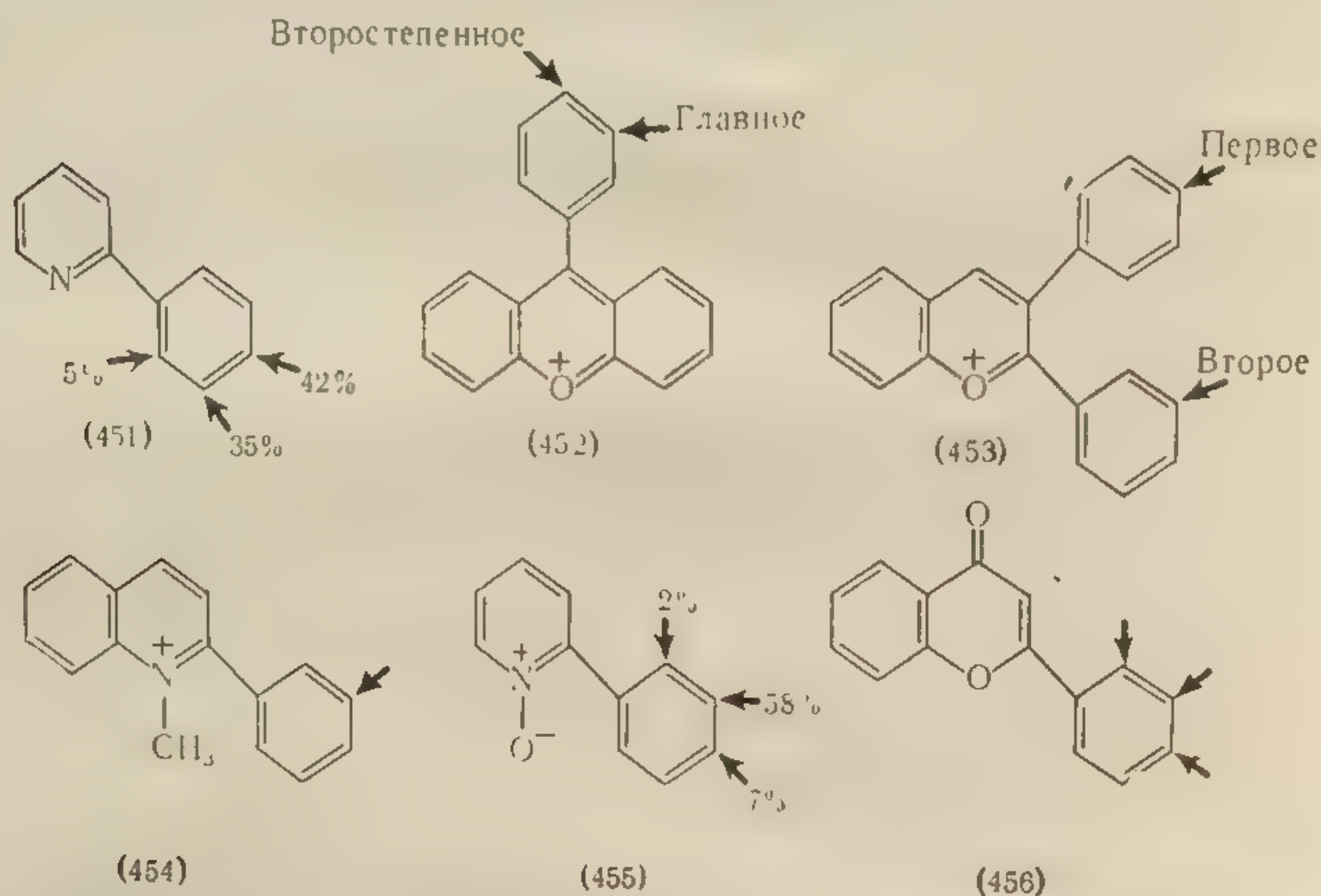
единениях часто такая же, как и в нафталине. Так, нитрование ($\text{H}_2\text{SO}_4\text{—HNO}_3$, 0°) хинолина и изохинолина происходит обычно, как показано (435, 436) [30], сульфирование ($\text{H}_2\text{SO}_4\text{—SO}_3$) в зависимости от температуры ($100\text{—}300^\circ$) дает 5-, 6-, 7- и 8-хинолинсульфоокислоты и 5-, 7-(?) и 8-изохинолинсульфоокислоты или смесь этих веществ. Акридин и фенантридин нитруются, как показано на схемах (437, 439).

Заместители, находящиеся в бензольном кольце, оказывают свое обычное влияние на ориентацию и легкость протекания реакций электрофильного замещения. Схемы (438) и (440) показывают нитрование ($\text{H}_2\text{SO}_4\text{—SO}_3\text{—HNO}_3$) нитрохинолинов; ацилирование по Фриделю—Крафтсу удается для 8-метоксихинолина (ср. 441), но неосуществимо для хинолина. Гетероциклическое кольцо, связанное с конденсированным бензольным кольцом, вероятно, способствует частичной фиксации двойных связей, так как, например, для 6-оксихинолина азосочетание происходит в положении 5 (442).

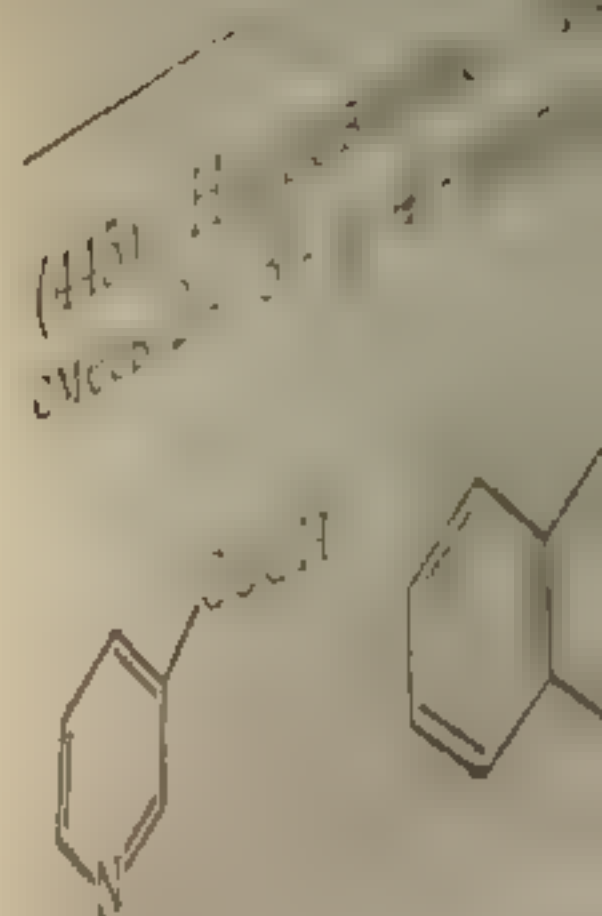
Если гетероциклическое кольцо является пиридоном, пироном или N-окисью либо содержит сильные электронодонорные заместители, то электрофильное замещение в нем облегчается и часто конкурирует с замещением в бензольном кольце конденсированной системы (ср. стр. 49—52). Изменение характера гетероциклического кольца может изменить ориентацию замещения в конденсированном бензольном кольце. Например, нитрование ($\text{H}_2\text{SO}_4\text{—HNO}_3$, 20°) карбостирала (443; $\text{Z} = \text{NH}$), а также нитрование ($\text{H}_2\text{SO}_4\text{—HNO}_3$) и сульфирование (H_2SO_4) кумаринов в положение 6 можно сравнить с замещением в фенилацетате, ацетанилиде (443) и некоторых нафталинах [пример: ацилирование по Фриделю—Крафтсу (445) (ср. 444)]. Нитрование карбостирала дымящей азотной кислотой (без H_2SO_4) приводит к 3-замещенному соединению (см. стр. 59), нитрование ($\text{H}_2\text{SO}_4\text{—HNO}_3$) N-окиси хинолина зависит от температуры (446).



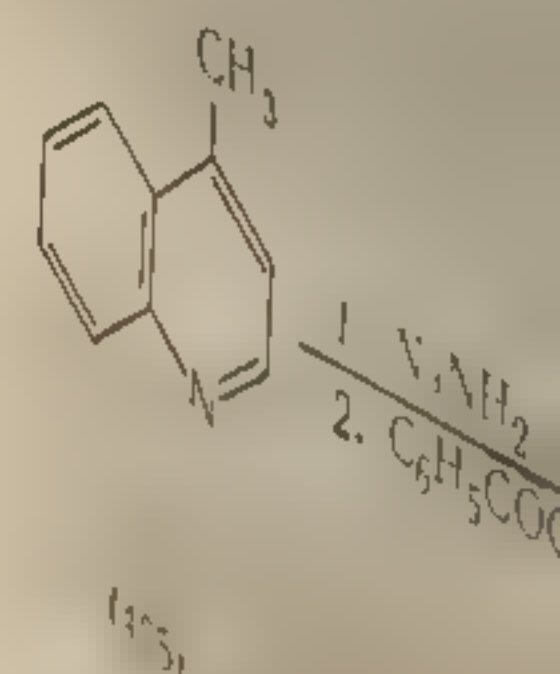
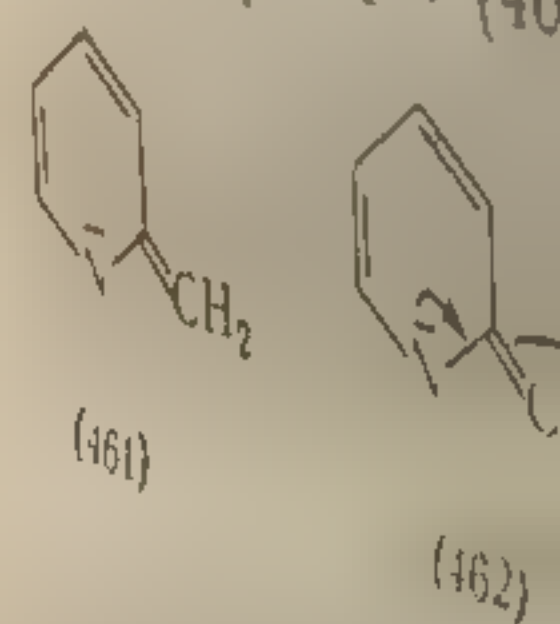
Сильные окислители (например KMnO_4) быстро разрушают бензольные кольца конденсированной системы с сохранением пиридинового кольца, особенно в кислых средах. Например, хинолин дает хинолиновую кислоту (447), изохинолин — соединение (448), акридин — сначала (449), затем (450). Окисление бензольного кольца облегчается, если оно содержит электронодонорные заместители, и затруднено электроноакцепторными группами. В результате озонлиза хинолина образуются глиоксаль и диальдегид пиридин-2,3-дикарбоновой кислоты.



Арильные группы. В соединениях, содержащих арильную группу и конденсированное бензольное кольцо, электрофильное замещение у атома углерода происходит обычно только в арильной группе. Арильные группы α - и γ -фенилпиридинов нитруются в *орто*-, *мета*- и *пара*-положения (пример: 451; выходы указаны на схеме). Количества образующихся изомеров мало изменяются в зависимости от кислотности реакционной смеси, поэтому при конкурирующем нитровании свободного основания и его конъюгированной кислоты смешанное замещение не может происходить [31]. Положительно заряженные гетероциклические кольца ориентируют замещение при нитровании в *мета*-положение α - или γ -фенильных групп и в *орто*, *пара*-положения β -фенильных групп, как это показывают формулы (452—454). Активирующее влияние N-окисной группы на электрофильное замещение (ср. стр. 52) не распространяется на замещение в фенильном кольце. Например, N-окись 2-фенилпиридина нитруется, как показано

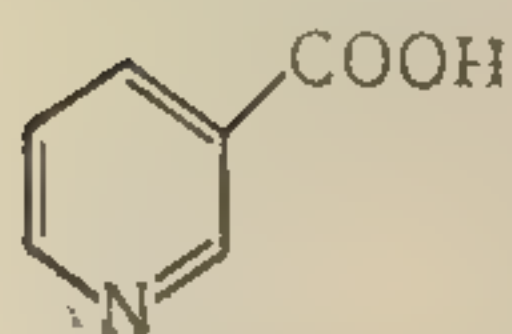


Алкильные группы
реакции, характерные
ом: окисление в рас
боновым кислотам
стр. 24) → (457); лепид
зилпиридин → (459)];
ского парофазного ок
альдегидные (при м
3- и 4-пиридинкарбон
радикальное бромиро
диметилпирон-4 → (46

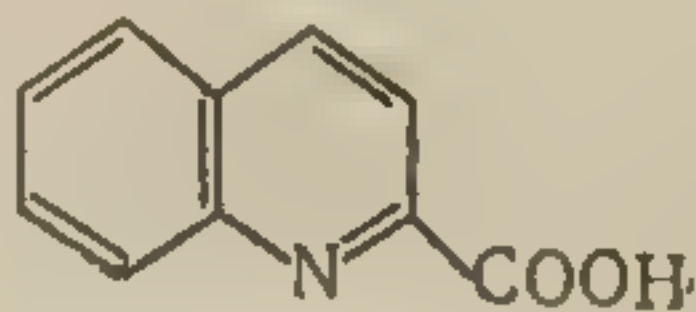


2- и 7-Алкильные
так как протон легче
ной группы, связанны
вания (например, $\text{C}_2\text{H}_5\text{MgBr}$
влияние KLi с коль

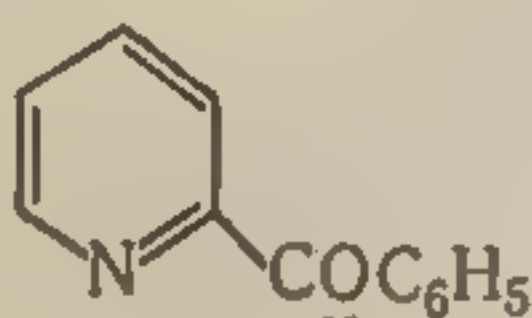
(445). Нитрование ($\text{H}_2\text{SO}_4\text{—CH}_3\text{COOH—HNO}_3$, 0°) флавона дает смесь 2'-, 3'- и 4'-нитропроизводных (456).



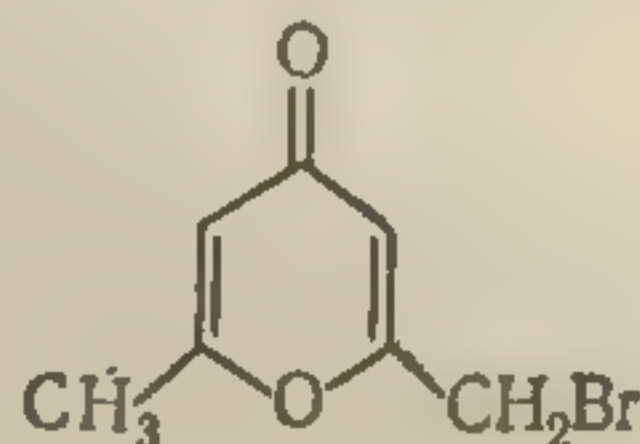
(457)



(458)

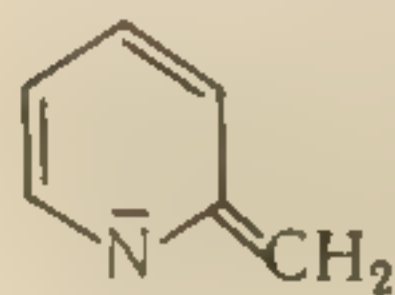


(459)

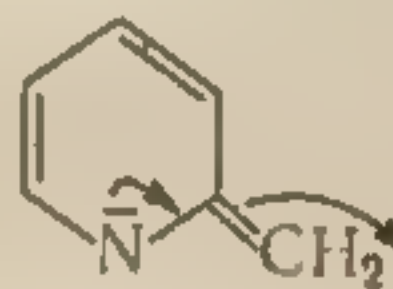


(460)

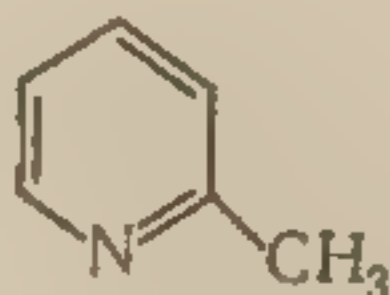
Алкильные группы. Алкильные группы претерпевают обычные реакции, характерные для групп, связанных с бензольным кольцом: окисление в растворе (KMnO_4 , CrO_3 и т. д.) приводит к карбоновым кислотам [примеры: 3-пиколин или никотин (17, стр. 24) \rightarrow (457); лепадин \rightarrow (458)] или к кетонам (пример: 2-бензилпиридин \rightarrow (459)]; в результате контролируемого каталитического парофазного окисления метильные группы превращаются в альдегидные (примеры: 2-, 3- и 4-пиколины дают альдегиды 2-, 3- и 4-пиридинкарбоновых кислот). Удастся осуществить свободно-радикальное бромирование N-бромсукцинимидом [пример: 2,6-диметилпирон-4 \rightarrow (460)].



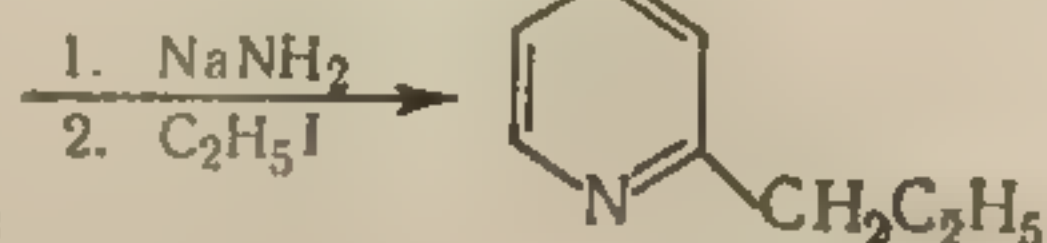
(461)



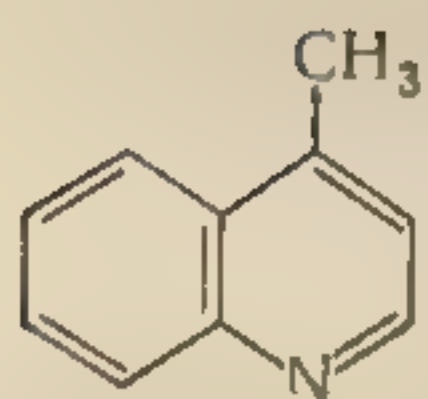
(462)



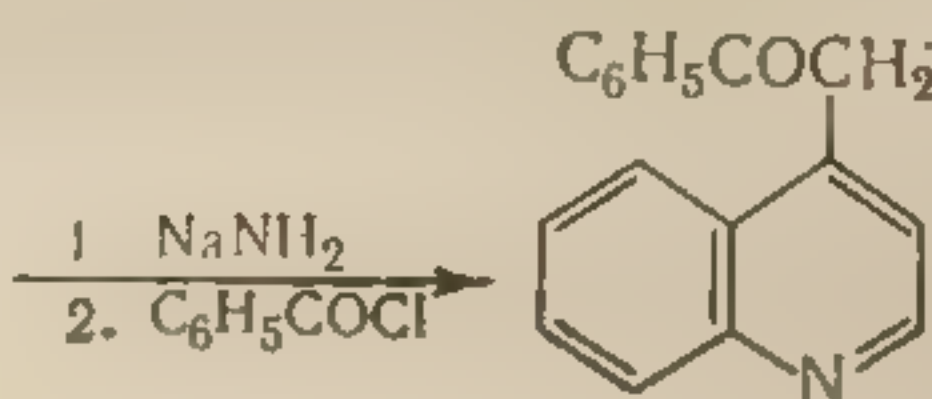
(463)



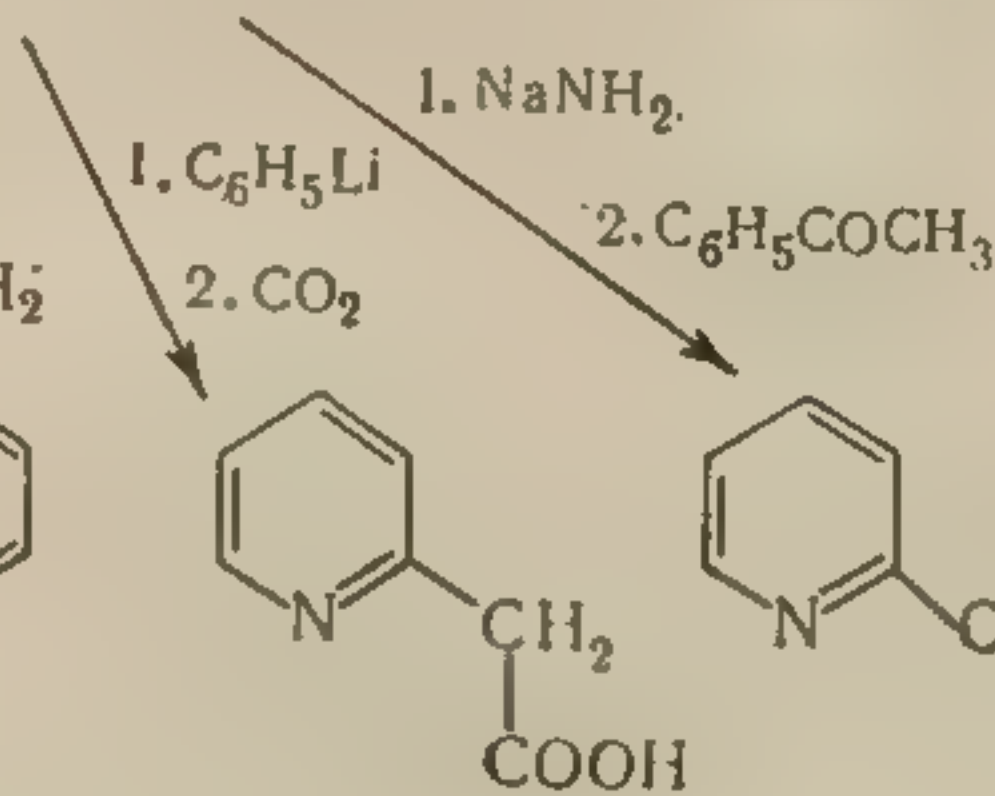
(464)



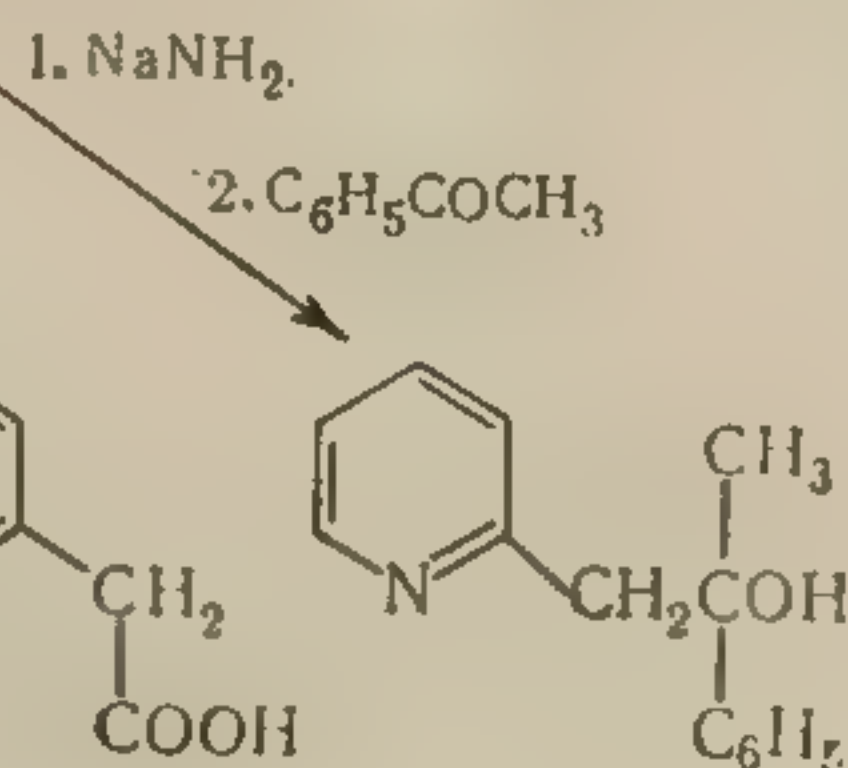
(465)



(466)



(467)



(468)

α - и γ -Алкильные группы способны к реакциям присоединения, так как протон легче отщепляется от углеродного атома алкильной группы, связанной с ядром (см. стр. 74). Самые сильные основания (например, $\text{NaNH}_2\text{—NH}_3$, -40° ; $\text{C}_6\text{H}_5\text{Li}^*$ — этиловый эфир, 40° ; $\text{C}_2\text{H}_5\text{MgBr}$ — тетрагидрофуран, 120°) превращают 2-

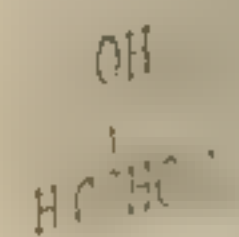
* Реакция RLi с кольцом (ср. стр. 66) затруднена в случае 4-алкилпроизводных.

и 4-алкилпиридины и их бензопроизводные почти полностью в анионы (пример: 461)*. Анионы такого типа легко реагируют с электрофильными агентами (например, 462), и, таким образом, алкильные группы можно алкилировать (пример: 463 → 464), ацилировать (465 → 466), карбоксиллировать (пример: 463 → 467; кислота должна быть этерифицирована без выделения; см. стр. 99), гидроксिलлировать [примеры: (463) + $C_6H_5Li \rightarrow (461)$; (461) + $O_2 \rightarrow$ 2-пиридилкарбинол]; они могут реагировать с карбонильными соединениями с образованием спиртов (пример: 463 → 468). Интересно, что метильную группу 3-пиколина можно алкилировать и ацилировать таким же путем, хотя и с низкими выходами.

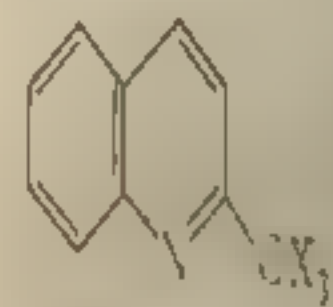
В водном или спиртовом растворе 2- и 4-алкилпиридины взаимодействуют с основаниями, давая следы анионов типа (461). Реакция протекает быстро и необратимо в присутствии электрофильных агентов. Эти реакции показаны на примере 4-пиколина (470) и хинальдина (476). Формальдегид и другие алифатические альдегиды образуют соответственно полиспирты (470 → 473) и моноспирты (470 → 472), ароматические альдегиды — производные стирола (470 → 471) при самопроизвольной дегидратации спирта, образующегося в качестве промежуточного продукта (ср. стр. 90); нитрозосоединения превращаются в шиффовы основания (470 → 469); галогены замещают все соседние атомы водорода (476 → 475); формальдегид и амины дают основания Манниха (476 → 478); фталевый ангидрид образует фталиды (476 → 479). Двуокись селена окисляет α - и γ -метильные группы до альдегидных (476 → 477). Эта реакция родственна превращению α - и γ -метильных групп в реакции Вильгеродта (470 → 474). Такие реакции можно катализировать ионами алкоксила или гидроксила, аминами, самими алкилпиридинами, либо такими кислотными катализаторами, как уксусный ангидрид. В случае применения уксусного ангидрида, вероятно, образуются промежуточные комплексы типа (480), от которых легче отщепляется протон.

α - и γ -Алкильные группы N-окисей более реакционноспособны, чем соответствующие пиридины. Следует отметить, что помимо реакций, указанных в предыдущем разделе, они претерпевают конденсацию Кляйзена с диэтилоксалатом; например, N-окись 2-пиколина даст соединение (481). α - и γ -Алкильные группы пиранов и пиродонов также вступают в большинство из этих реакций; так, с бензальдегидом 2,6-диметилпирон дает соединение (482), 2-метилхромон образует соединение (483); 1,4- и 1,6-диметилпиродоны-2 также конденсируются с диэтилоксалатом. Однако иногда реакции не идут; например, соединение (484) не конденсируется с бензальдегидом.

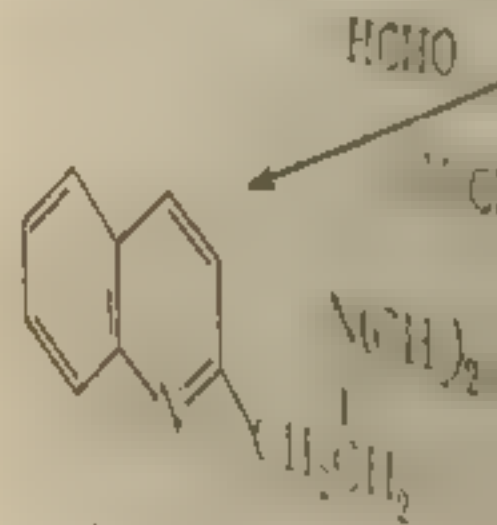
* Несомненно между этим анионом и катионом металла имеется ковалентная связь, но более слабая, чем в алкил- или ариллитиевых соединениях.



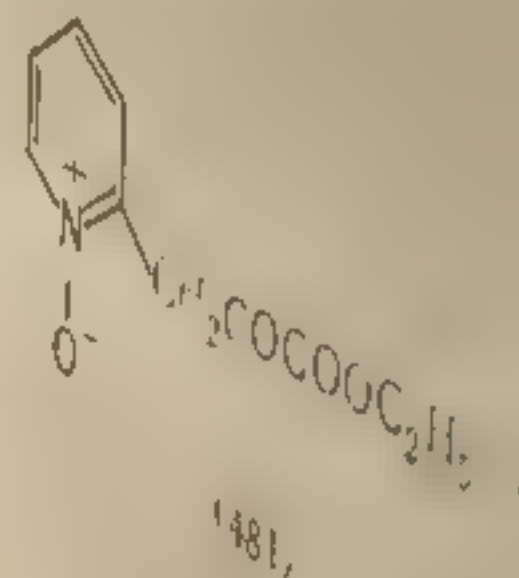
(470)



(476)



(478)

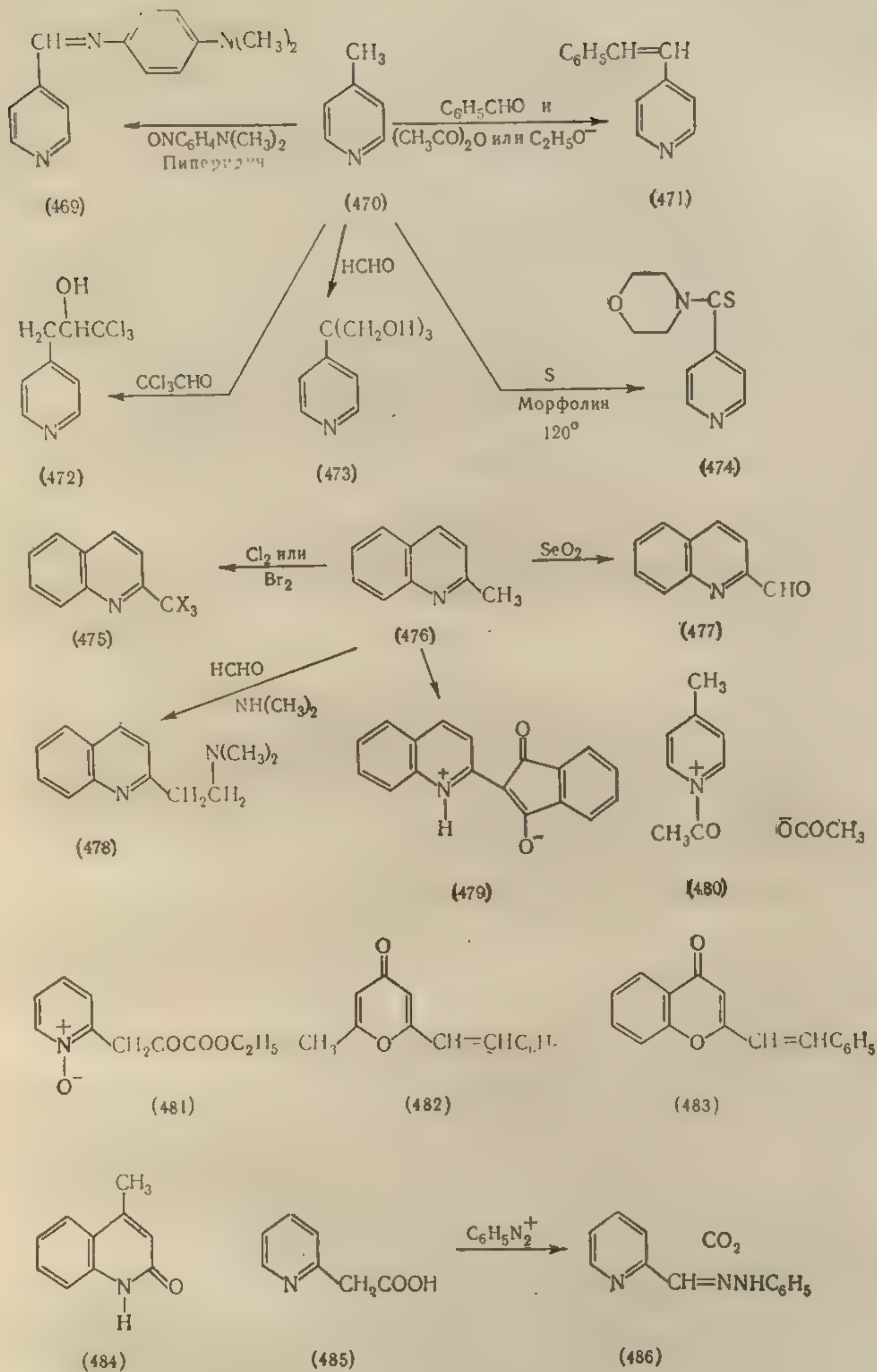


(481)



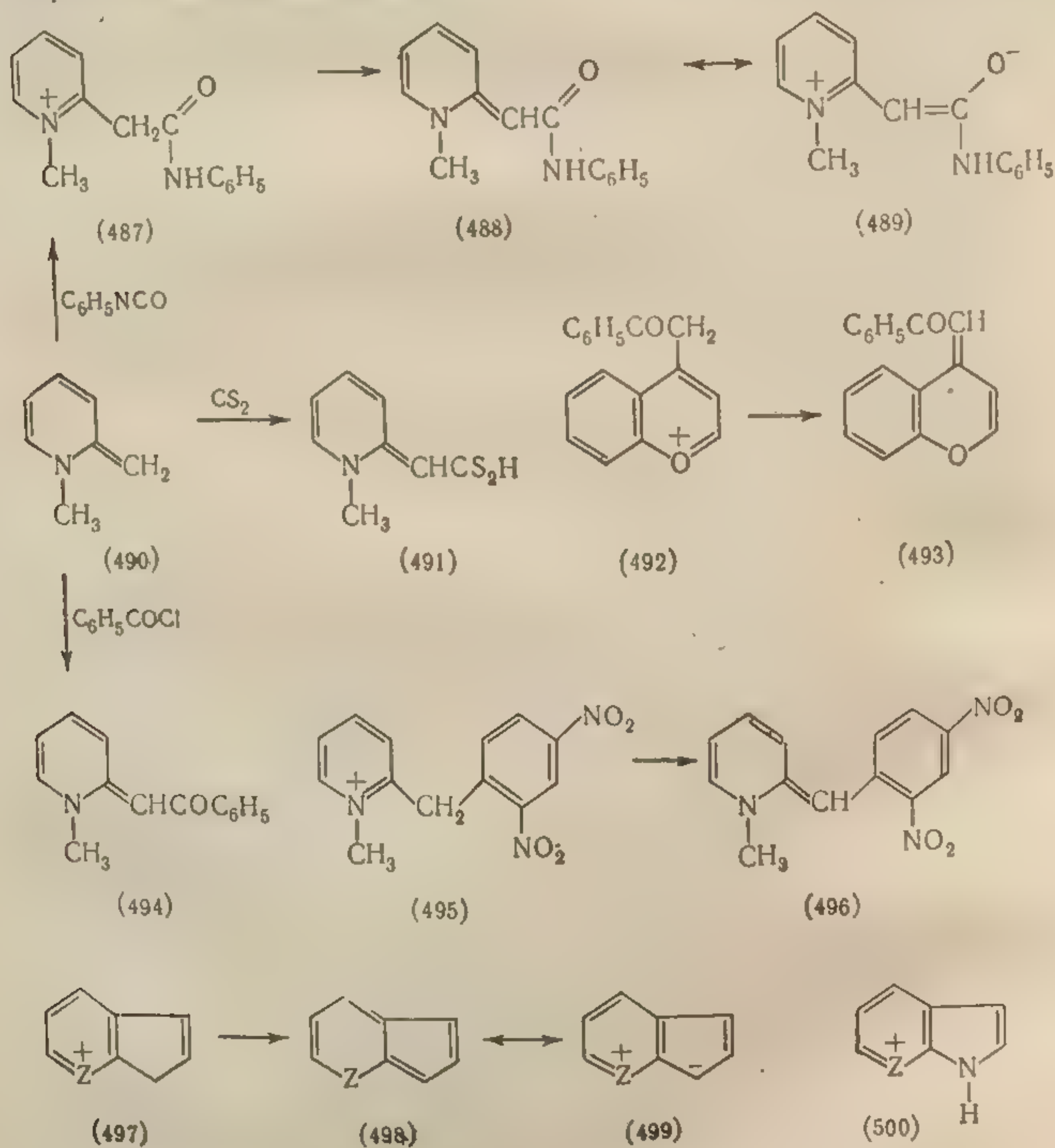
(482)



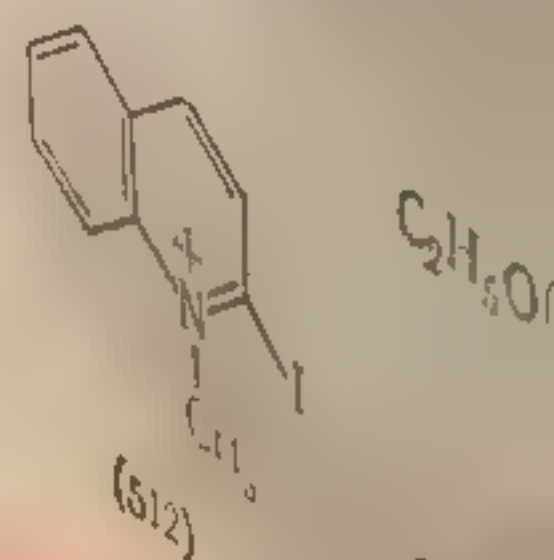
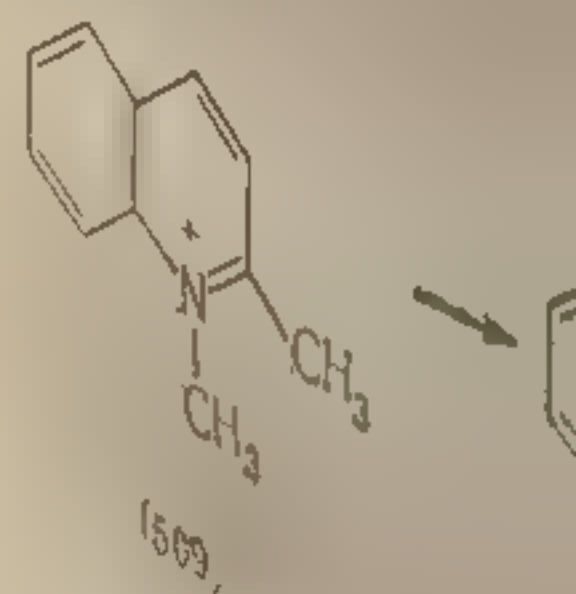
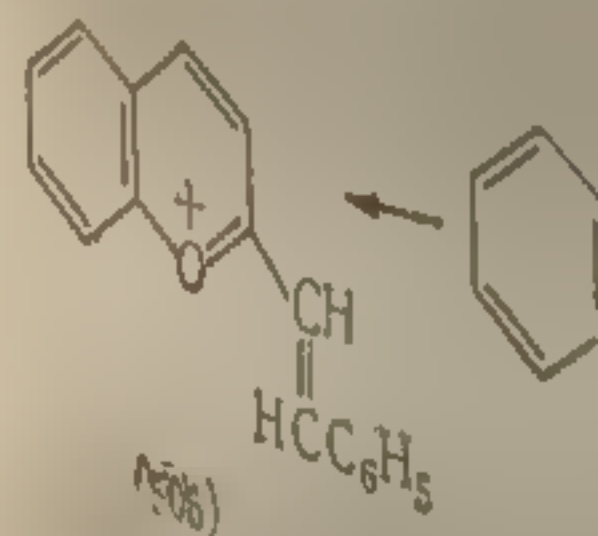
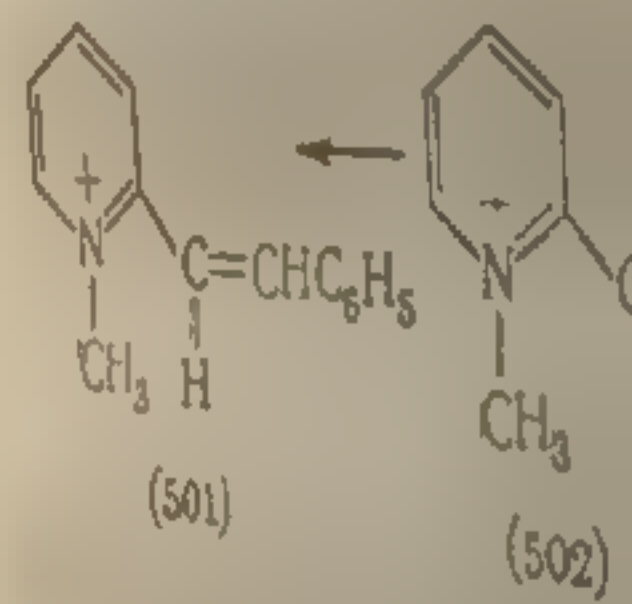


Если α - или γ -алкильная группа несет электроноакцепторный заместитель, то отщепление протона облегчается и может происходить реакция присоединения [пример: (485) \rightarrow (486)] (ср. реакцию Яппа — Клингемана; $\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{COOH} + \text{C}_6\text{H}_5\text{N}_2^+ \rightarrow \text{CH}_3\text{COCH}=\text{NNHC}_6\text{H}_5$).

Отщепление протона от α - и γ -алкильных групп положительно заряженных гетероциклических колец (пиридиния или пирилия) происходит сравнительно легко. Нейтральные ангидрооснования [или пиридонметиды, например (490)], которые могут быть получены при действии 10 н. раствора едкого натра, легко реагируют с электрофильными агентами, давая соединения, например (487), которые в том случае, если они содержат карбонильную группу,

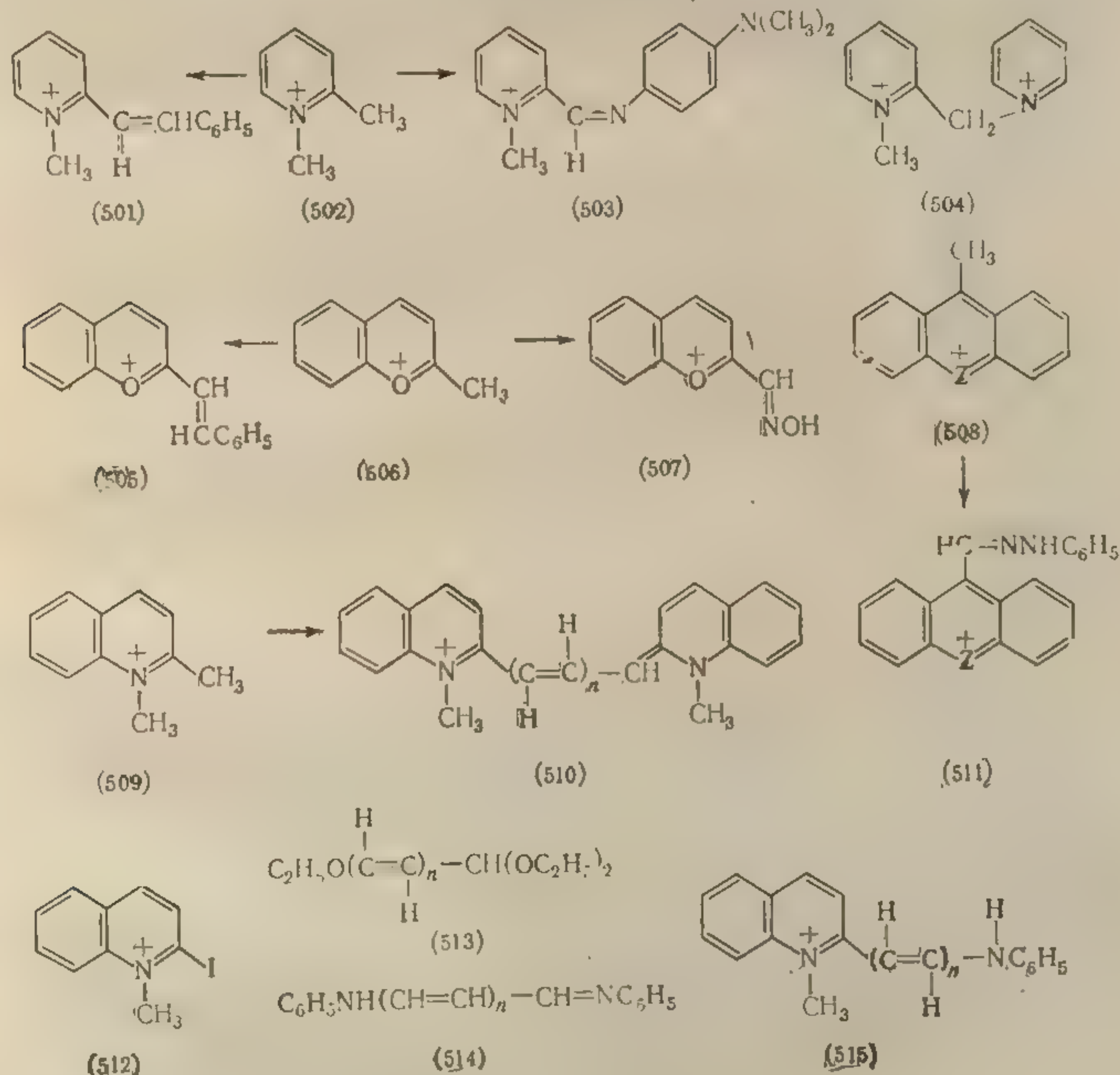


По аналогии с 2-...
взаимодействуют с...
ной полной депротонир...
мы 469—479, стр. 8

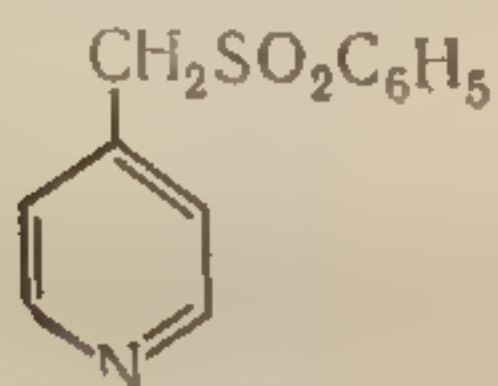


могут отщеплять протоны и превращаться в стабилизирующиеся за счет резонанса ангидрооснования (пример: 488 \leftrightarrow 489; 491; 494). Из соединений, содержащих метиленовые группы, обычно образуются устойчивые ангидрооснования, активированные положительно заряженным кольцом или другими электроноакцепторными заместителями (примеры: 492 \rightarrow 493; 495 \rightarrow 496). Стабилизация может также достигаться за счет ароматического характера циклопентадиениланиона (ср. стр. 15) или пиррольного аниона (ср. стр. 179); соединения типа (497; Z=NR, O, S) и (500) легко отщепляют протоны, давая ангидрооснования (как 498 \leftrightarrow 499) [32—34].

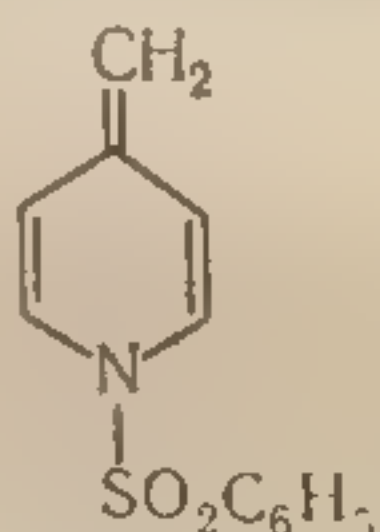
По аналогии с 2- и 4-алкилпиридинами положительно заряженные четвертичные соли α - и γ -алкилированных гетероциклов также взаимодействуют с электрофильными агентами без предварительной полной депротонизации и вступают в те же реакции (ср. схемы 469—479, стр. 81) в более мягких условиях (пример:



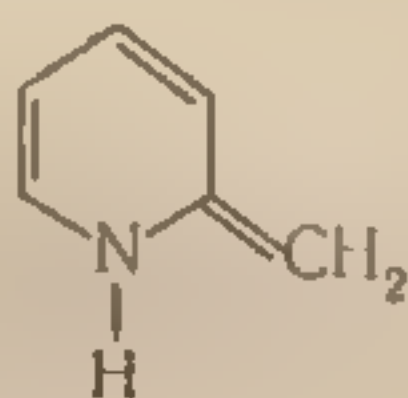
502 → 501, 503; 506 → 505). Эти реакции катализируются пиперидином. Галогенирование протекает легко [пример: (502) + I₂ + C₅H₅N, 100° → 504] с последующими превращениями первоначально образующегося моноодпроизводного [35]. Таким путем реагируют даже некоторые слабые электрофильные агенты, обычно инертные к пиридинам: азотистая кислота дает оксимы (пример: 506 → 507), соли диазония образуют фенилгидразоны (пример: 508 → 511, Z = NCH₃, O; ср. реакцию Яппа — Клингемана); так же получают цианиновые красители. Монометинцианины (например, 510; *n* = 0) образуются при взаимодействии с нодидами четвертичных солей (пример: 509 + 512); простые четвертичные соли дают вещества, которые самопроизвольно окисляются в цианины (см. стр. 68). Три-, пента- и гептакарбоцианины (например, 510; *n* = 1, 2 и 3 соответственно) образуются при реакции двух молекул четвертичной соли с одной молекулой этилортоформиата (513; *n* = 0) или дифенилформамидина (514; *n* = 0); можно применять также формальдегид, при этом первичный продукт реакции окисляется), анила β-анилиноакролеина (514; *n* = 1) или ацетала β-этоксиакролеина (513; *n* = 1) и дианила глутаконового альдегида (514; *n* = 2). В случае анилов (514; *n* = 0, 1 или 2) может быть выделен промежуточный продукт реакции (515; *n* = 1, 2 или 3), который реагирует со второй молекулой того же самого или другого четвертичного основания, давая симметричные три-, пента- и гептакарбоцианины. γ-Алкилпиридины с бензолсульфохлоридом образуют вещества типа (516), вероятно, через стадию промежуточного образования соединения (517) [36].



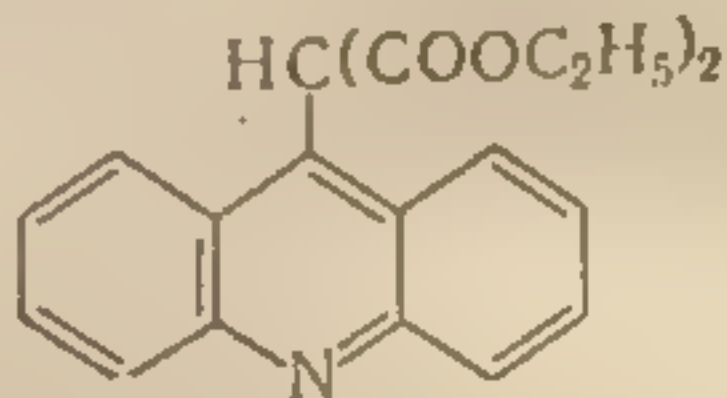
(516)



(517)



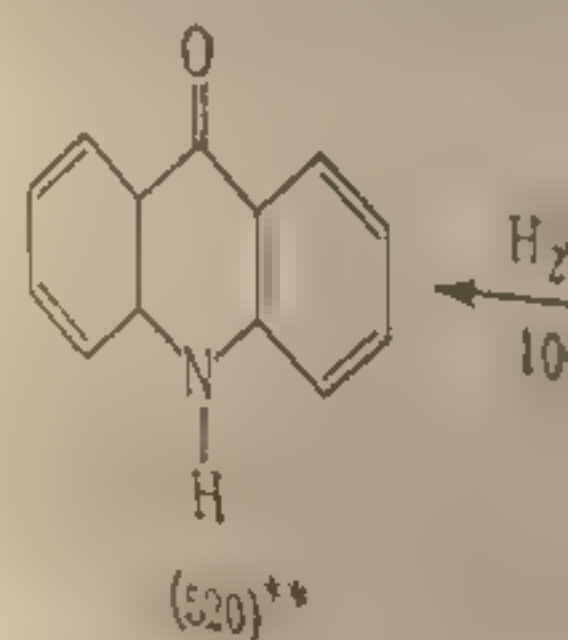
(518)



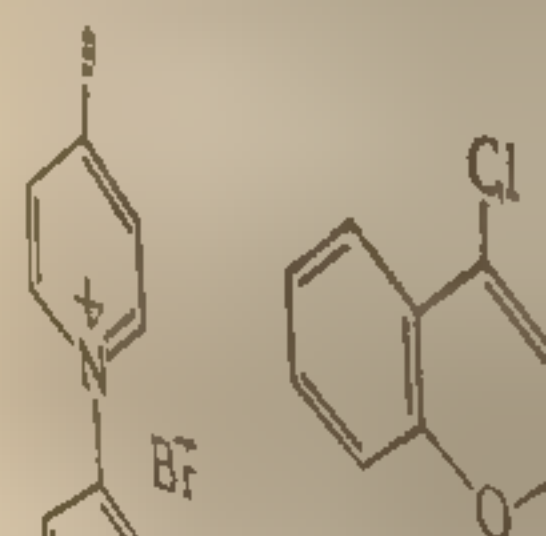
(519)

По аналогии с таутомерией окси- и аминопиридинов (стр. 88—94) можно представить таутомерные алкилидены, полученные из 2- и 4-алкилпиридинов [например, (518) для 2-пиколлина]. Однако, поскольку лишь сравнительно небольшое количество аминопиридинов присутствует в иминной форме, алкилиденная форма еще менее вероятна (ср. с аргументами, приведенными на стр. 94). На основании валентного состояния простейших алкилпроизводных предполагается, что при равновесии в алкилиденной форме находится только 1 часть на 10¹¹ (ср. стр. 267). Однако для некоторых производных [например, (519)] таутомерия такого типа может иметь значение.

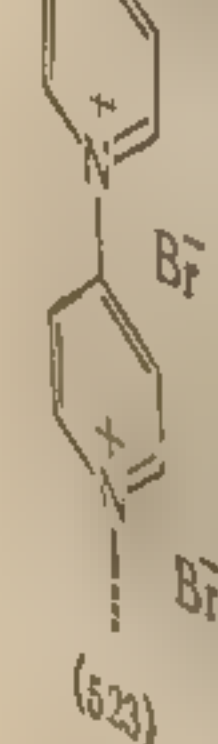
Атомы галогенов.
Может быть использован в
качестве сескви-
Реакции 2-
ма в этом сескви-
соль (NaOH-H₂O, 1
65), феноксила (C₆H₅
ленгликоль, метил
(NH-H₂O, 200),
(NH, 110), фенол
(SiCN, перегонка),
30 час], изотриурин
превращается по 1 д
сульфогруппа (NaH
с ядром, может быть
др.) или химически
лученные из бромпи
ные реакции, одна



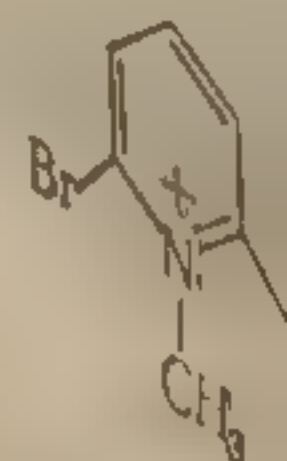
(520)*



(524)



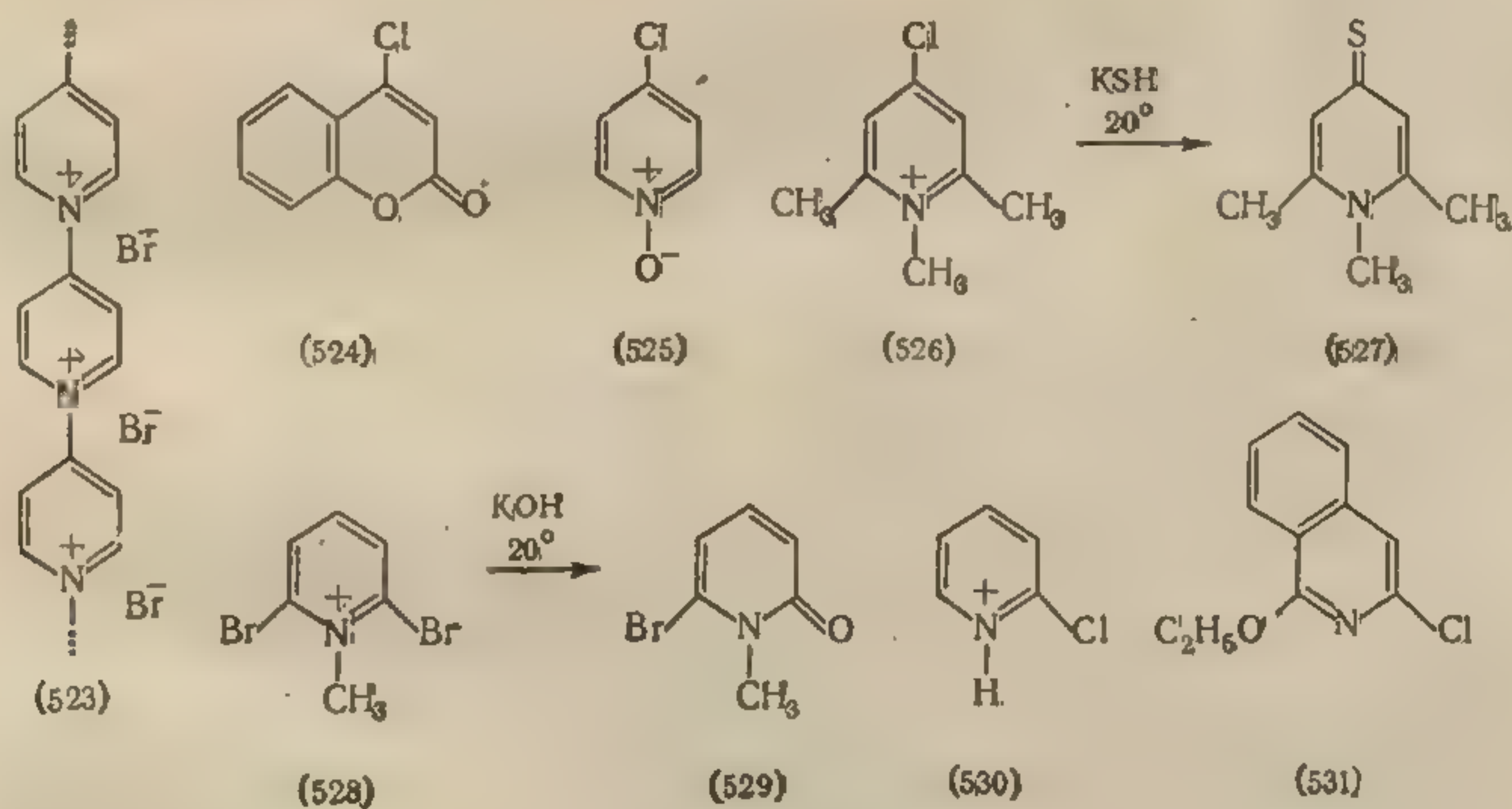
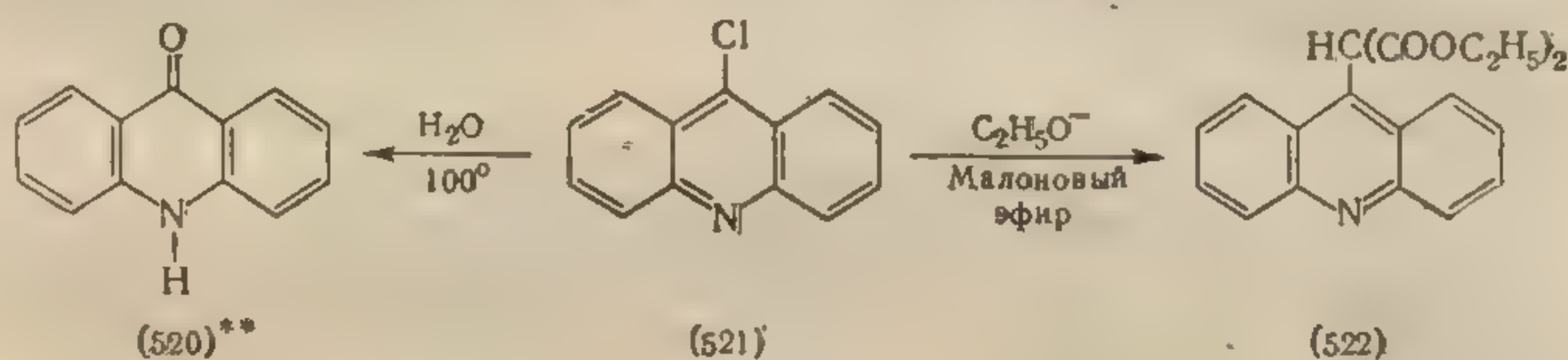
(523)



(528)

98) * Продукты реак
** Образуется при

Атомы галогенов. Нуклеофильное замещение для α - или γ -атомов галогенов облегчается стабилизацией за счет сопряжения в переходном состоянии (ср. галогеноангидриды кислот и см. стр. 74). Реакции 2-бромпиридина типичны и хорошо изучены. Атомы брома в этом соединении могут замещать следующие группы: гидроксил* ($\text{NaOH}-\text{H}_2\text{O}$, 150°), алкоксил (например, $\text{CH}_3\text{ONa}-\text{CH}_3\text{OH}$, 65°), феноксил ($\text{C}_6\text{H}_5\text{ONa}-\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$), меркапто** (KSH — пропиленгликоль), метилмеркапто ($\text{NaSCH}_3-\text{CH}_3\text{OH}$, 65°), амино ($\text{NH}_3-\text{H}_2\text{O}$, 200°), диметиламино [$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$, 150°], гидразино (N_2H_4 , 100°), фенилсульфонилгидразино ($\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2\text{NHNH}_2$), циан (CuCN , перегонка), ди(карбэтокси)метил [$\text{CHNa}(\text{COOC}_2\text{H}_5)_2$, 140° , 30 час], изотиуроний [$(\text{NH}_2)_2\text{CS}-\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, кипячение; вещество превращается под действием щелочей в мочевины и пиридин-2] и сульфогруппа (NaHSO_3). Кроме того, атом галогена, связанный с ядром, может быть замещен на водород каталитически (Pd , Ni и др.) или химическим восстановлением (HI или $\text{Zn}-\text{H}_2\text{SO}_4$). Полученные из бромпиридина реактивы Гриньяра показывают обычные реакции, однако для их приготовления часто приливают



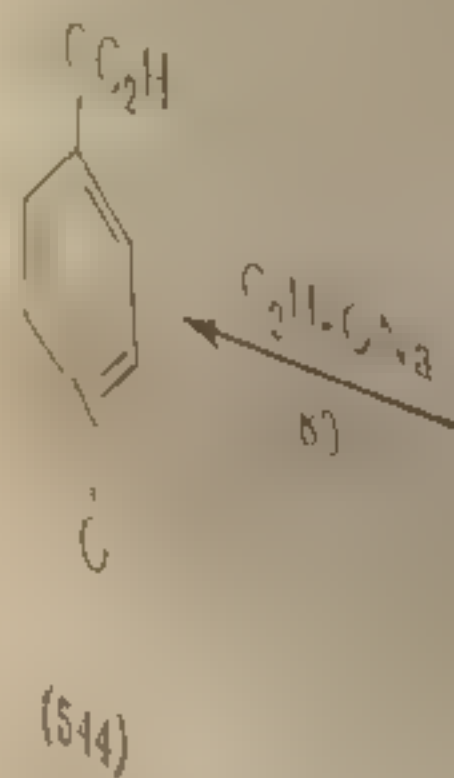
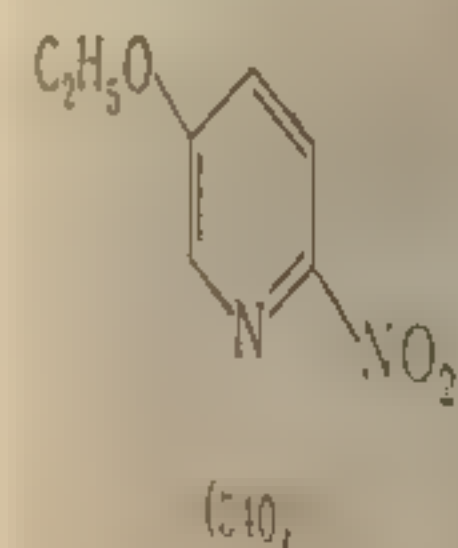
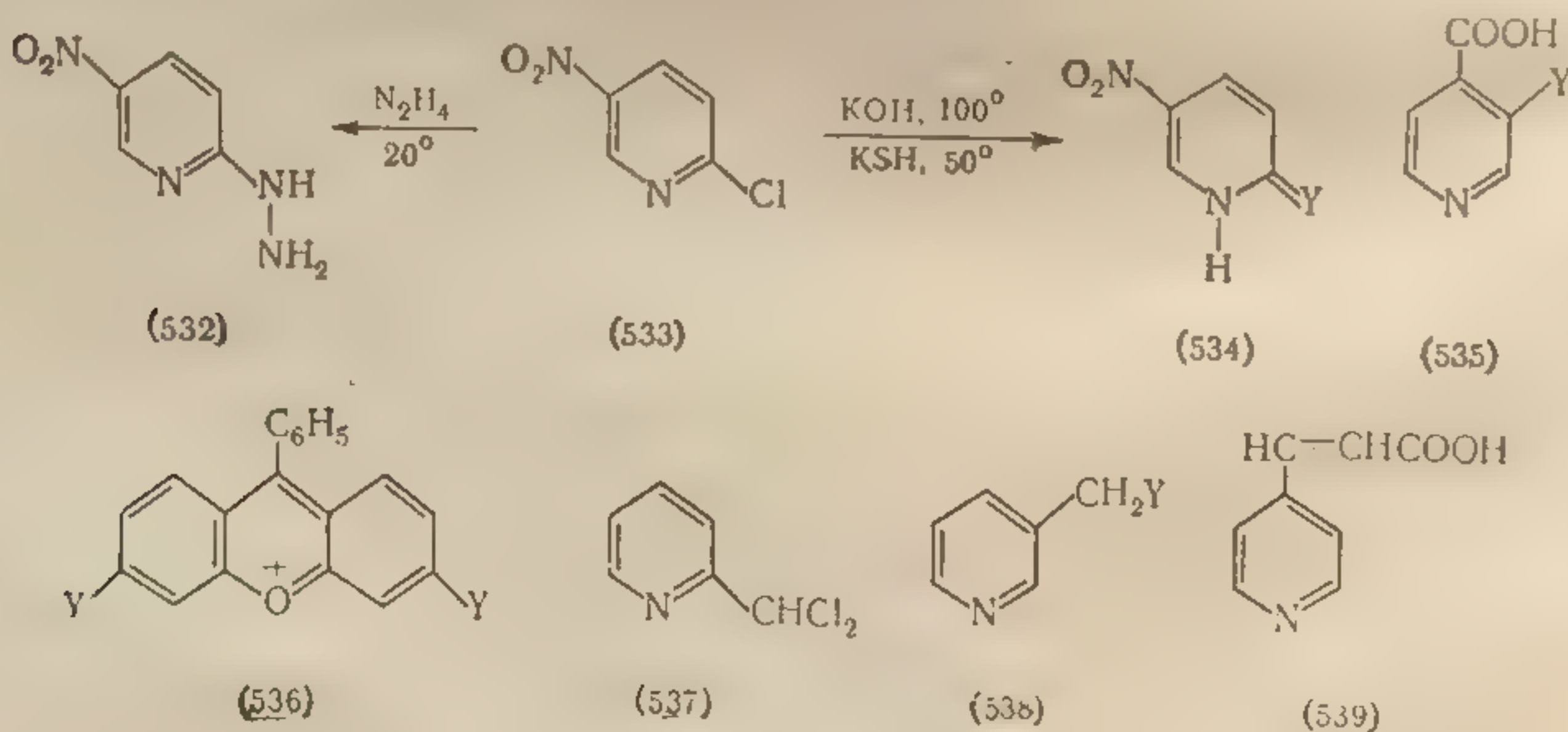
* Продукты реакции, таутомерно превращенные в одну форму (см. стр. 88, 98).

** Образуется при таутомерном превращении первичного продукта реакции.

бромистый этил к активированному магнию («реакция с сопровождением»). В условиях реакции Ульмана (под действием меди) 2-бромпиридин превращается в 2,2'-дипиридил.

Относительная реакционная способность по отношению к нуклеофильному замещению увеличивается в ряду $\text{Cl} < \text{Br} < \text{I}$; фторпроизводные мало изучены. Реакции 4-галогенопиридинов подобны реакциям соответствующих 2-производных, за исключением того, что 4-замещенные соединения гораздо легче полимеризуются, чем 2-замещенные [например, в (523)], так как в первом случае атом азота пиридина стерически свободен и более основен (ср. стр. 56). Атомы галогенов в α - и γ -положениях бензопиридинов, пиридонов, пиронов (пример: 524) и N-оксидов (пример: 525) почти так же реакционноспособны, как атомы галогена, связанные с ядром пиридина. Несколько более реакционноспособны галогены, находящиеся в положении 9 акридина (пример: 521 \rightarrow 520, 522); весьма реакционноспособны галогены, находящиеся в α - и γ -положениях гетероциклов, несущих положительный заряд (ср., например, 526 \rightarrow 527; 528 \rightarrow 529). Некоторые реакции α - и γ -галогенопиридинов катализируются кислотами, т. е. образуются ионы типа (530), которые и реагируют с нуклеофильными агентами (пример: реакция 2-хлор-5-нитропиридин + $\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2 \rightarrow$ 2-анилино-5-нитропиридин, катализируемая $\text{H}_2\text{O}-\text{HCl}$).

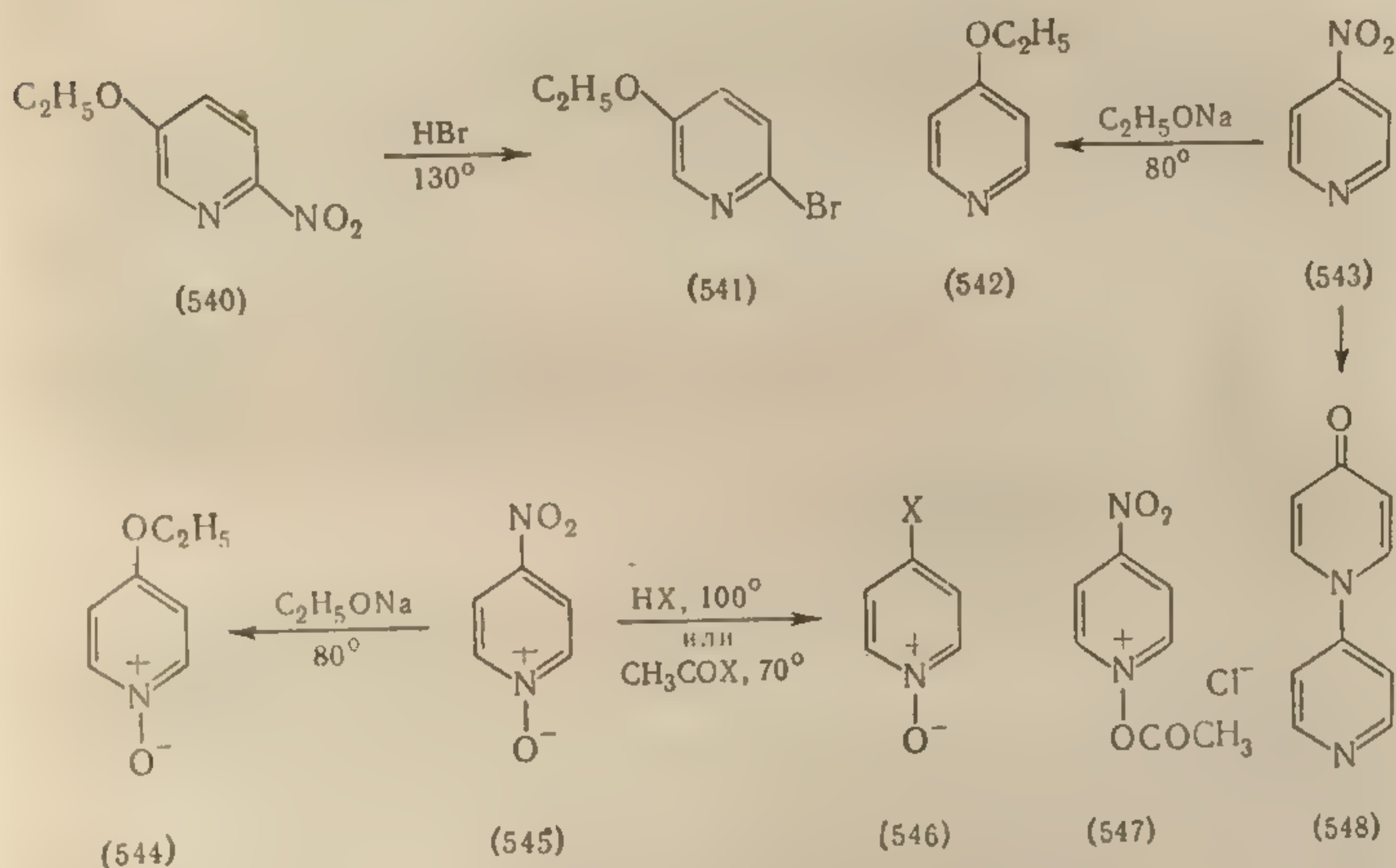
β -Галогенопиридины менее реакционноспособны по отношению к нуклеофильному замещению, чем их α - и γ -изомеры, однако более реакционноспособны, чем фенилгалогениды. Бром, находящийся в положении 3 пиридинового или хинолинового ядра, может быть замещен на метокси- ($\text{CH}_3\text{ONa}-\text{CH}_3\text{OH}$, 150°), амино- ($\text{NH}_3-\text{H}_2\text{O}-\text{CuSO}_4$, 160°) и циан-группы (CuCN , 165°). Как и следовало ожидать, из двух атомов хлора в 1,3-дихлоризохинолине более реакционноспособен атом хлора, находящийся в положении 1; так, обработка алкоголятом натрия дает в мягких условиях



Нитрогруппы. 2- и 4-положениях пиридина, чем галогены (545) \rightarrow (544), (546); в то время как 4-нитропиридин дает единую [ср. полимеризация]

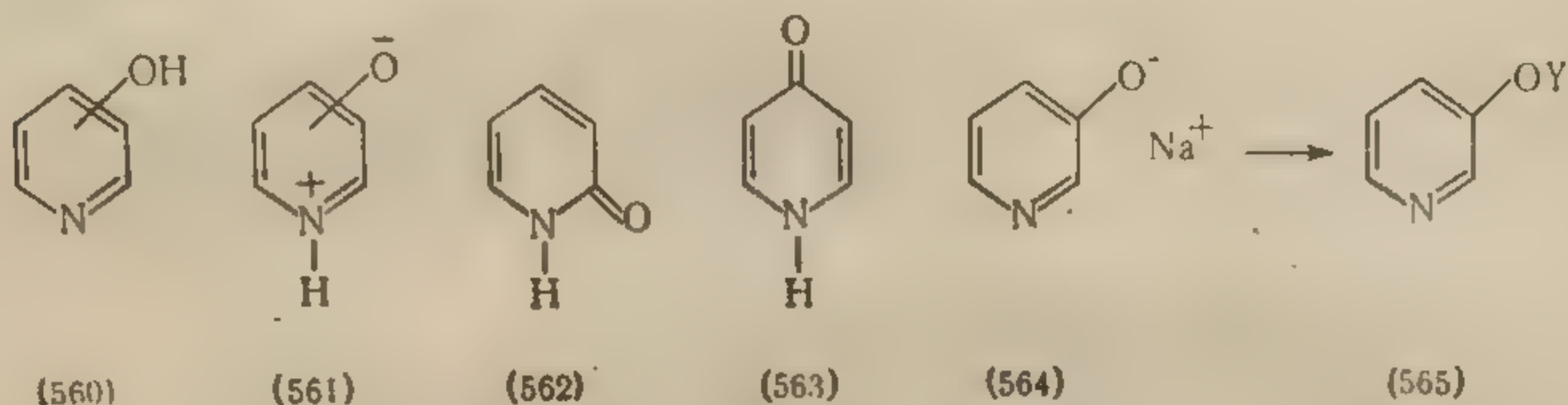
соединение (531). Атомы галогенов пиринов и пиридонов, находящиеся в β -положении (пример: 294, стр. 60), не способны к нуклеофильному замещению. Так же, как и в химии бензоидных соединений, присутствие электроноакцепторных заместителей активирует все типы галогенопроизводных [примеры: (533) \rightarrow (532), (534; Y = O, S); (535; Y = Cl) \rightarrow (535; Y = OH)].

В большинстве случаев атомы галогенов, находящиеся в конденсированных бензольных кольцах, подвижны [пример: (536; Y = Cl) + $C_6H_5NH_2 \rightarrow$ (536; Y = NHC_6H_5)]. Атомы галогенов, находящиеся в боковых цепях, способны к обычным реакциям соединений алифатического ряда [примеры: (537) + $H_2SO_4 + H_2O \rightarrow$ альдегид пиридин-2-карбоновой кислоты; (538; Y = Cl) + KCN \rightarrow (538; Y = CN); (472) + KOH \rightarrow (539)].

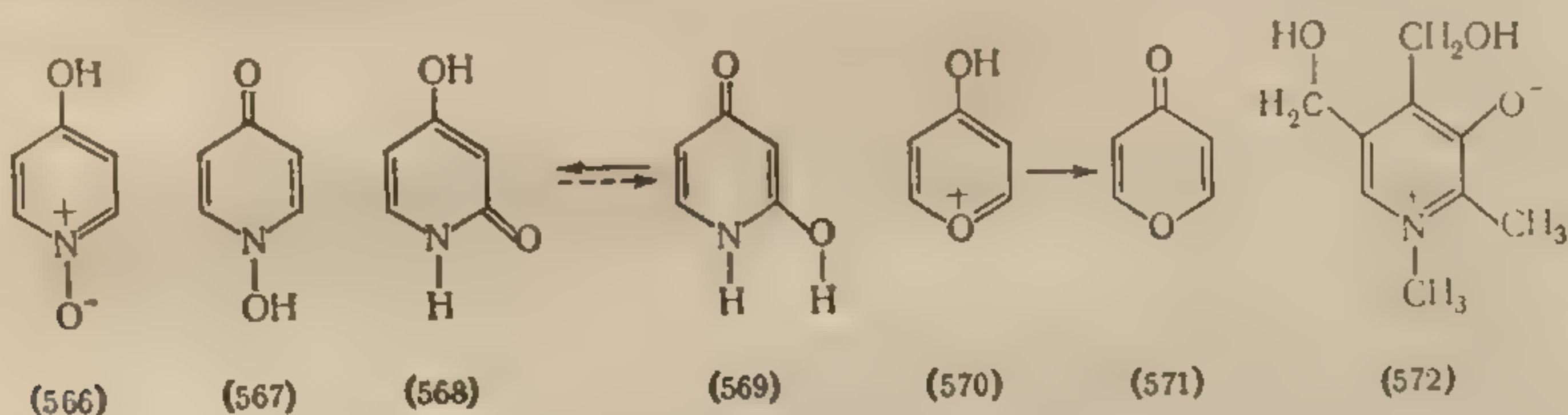


Нитрогруппы. α - и γ -Нитрогруппы пиридинов и их N-окисей при действии нуклеофильных агентов замещаются с еще большей легкостью, чем галогены [примеры: (540) \rightarrow (541); (543) \rightarrow (542); (545) \rightarrow (544), (546; X = Cl, Br)]. По-видимому, реакции с бромистым и хлористым водородом катализируются кислотами [ср. (530)], в то время как реакции с хлористым ацетилом протекают через стадию промежуточного образования соединений типа (547). 4-Нитропиридин дает соединение (548) и другие продукты присоединения [ср. полимеризацию 4-галогенопиридинов (стр. 86)].

они могут существовать в виде биполярных ионов (561) (ср. аминокислоты). Биполярные ионы 2- и 4-оксипиридинов называются пиридонами, так как они находятся в незаряженной канонической кетонной форме (например, 562, 563, см. стр. 50, 90). Результаты физических измерений (в воде, см. стр. 267) показывают, что для α - и γ -оксипиридинов только примерно 1 часть из 10^3 частей находится в оксиформе. Для α - и γ -оксибензопиридинов равновесие еще сильнее смещено в сторону бензопиридонной формы [38], за исключением 3-оксиизохинолина [39].



В водных растворах 3-оксипиридина соотношение между оксидной и биполярной формами составляет примерно 1:1. Он реагирует как фенол, например, дает интенсивное фиолетовое окрашивание с хлорным железом и под действием едкого натра образует соль (564), которая может алкилироваться алкилгалогенидами [с образованием структуры (565; Y-алкил)] и ацилироваться хлорангидридами кислот [с образованием (565; Y = ацил)].



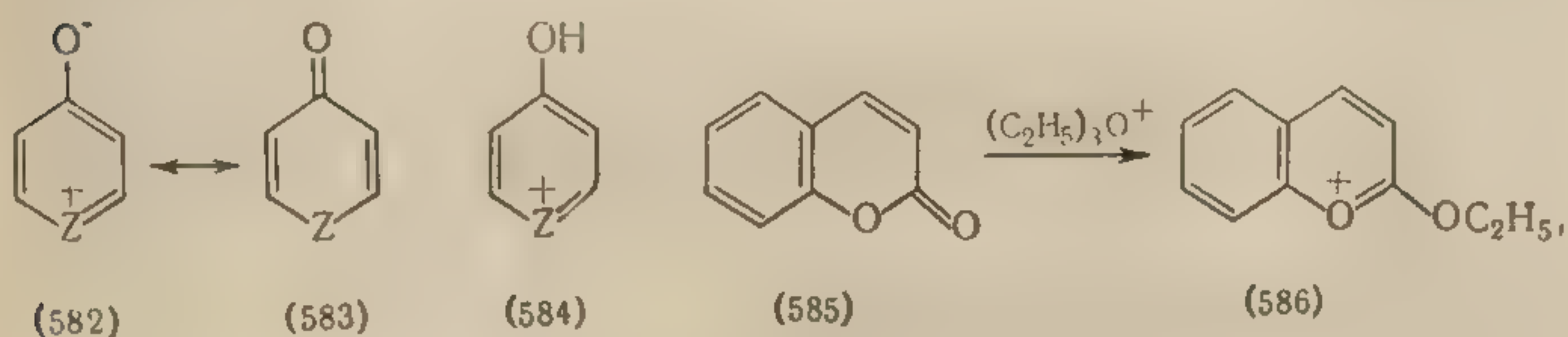
N-Окиси оксипиридинов также таутомерны; изомер с оксигруппой в положении 4 состоит примерно из равных количеств форм (566) и (567) [40]. Оксипиридоны и пиридоны присущ другой тип таутомерии; α -кетонная форма (например, 568) преобладает над γ -кетонной (569) [41, 42]. α - и γ -Оксипроизводные положительно заряженных гетероциклов (например, 570) являются одновременно кислотной (енольной) формой пиридонов и пирионов (например, 571), что рассматривается в следующем разделе. β -Оксикатионы могут отщеплять протоны, давая бетаинные формы [пример: иодметилат пиридоксина с Ag_2CO_3 дает соединение (572)].

водородной связью, не реагируют с диазометаном и с трудом ацилируются.

Гетероциклическое кольцо обычно не влияет на гидроксильные группы, отделенные от него хотя бы одним углеродным атомом. Исключение составляет легкая дегидратация (обратная реакция Михаэля) α - и γ -(2-оксиэтильных) групп (пример: 580 \rightarrow 581).

Пиридоны, пироны и тиапироны. Как рассматривалось выше, для этих соединений форма биполярного иона мезомерна с карбонильной формой [пример: (582) \leftrightarrow (583; $Z = \text{NR}, \text{O}, \text{S}$)]. Они обычно весьма устойчивы и высокоароматичны (см. стр. 16). Общие сведения об их реакционной способности приводятся на стр. 50. В данном разделе рассмотрены электрофильная атака на атом кислорода и нуклеофильная атака на атом углерода карбонильной группы в реакциях, приводящих к замещению, а не к раскрытию цикла.

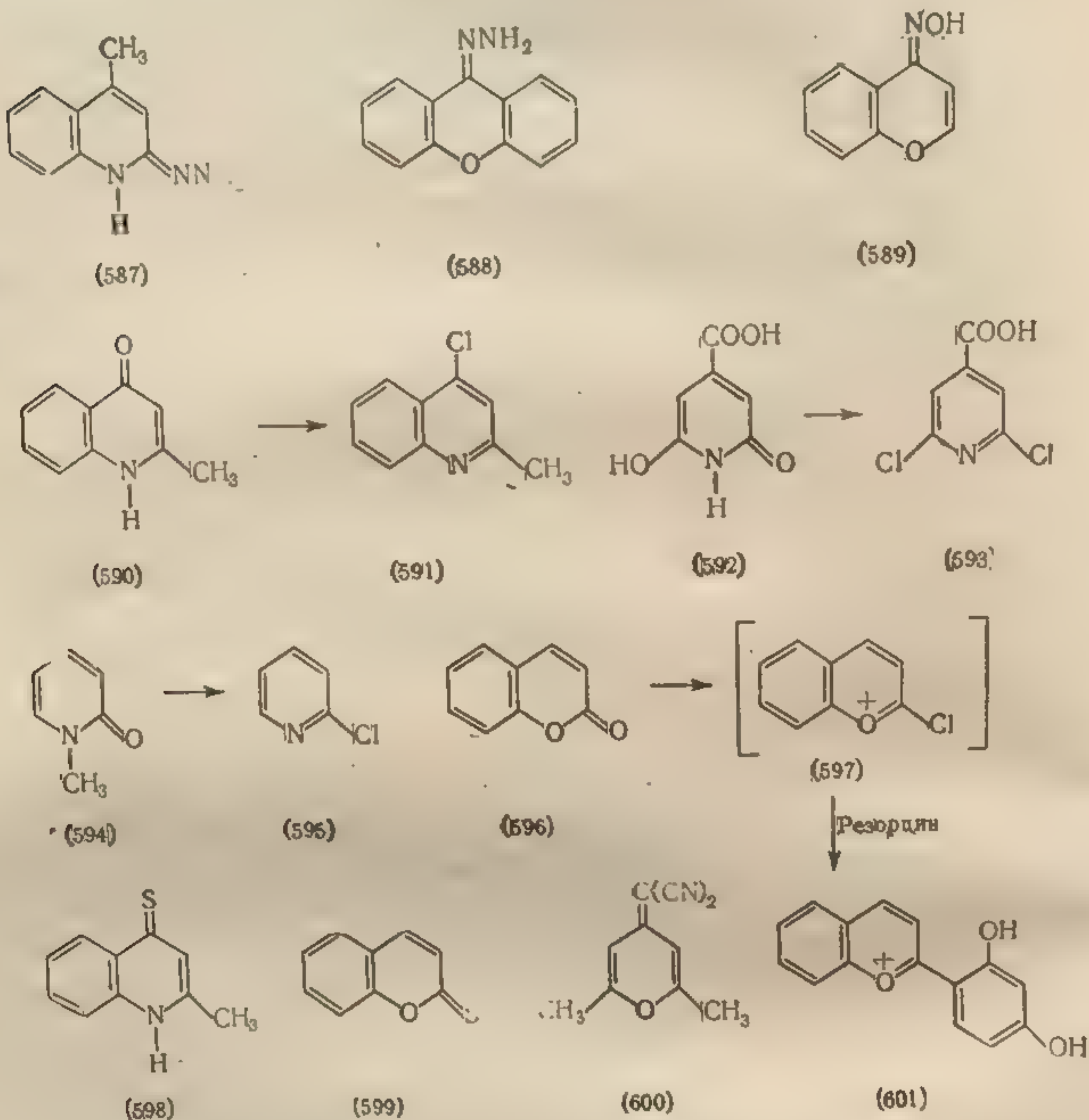
Эти соединения являются слабыми основаниями (например, значения pK_a пиридона-4 и пиридона-2 равны 3,3 и 0,8 соответственно), в которых протон присоединен к атому кислорода карбонильной группы (пример: 582 \leftrightarrow 583 \rightarrow 584).



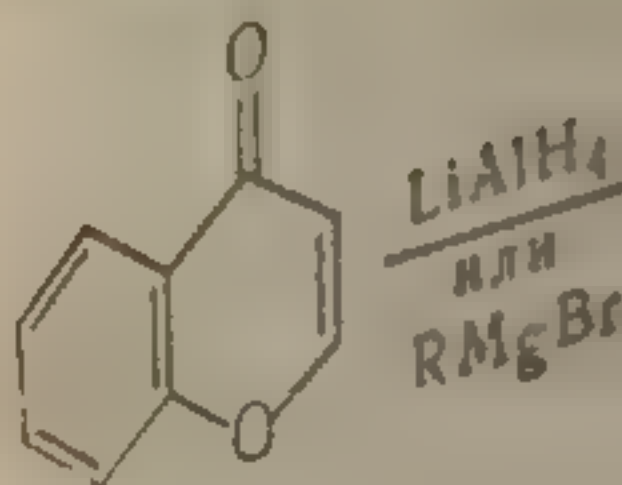
При использовании солей оксония [пример: (585) + $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{O}^+\text{BF}_4^- \rightarrow \text{(586)}$] или диазометана [пример: пиридон-2 \rightarrow 2-метоксипиридин; пиридон-4 \rightarrow 4-метоксипиридин + 1-метилпиридон-4] может происходить О-алкилирование (см. также на стр. 71 алкилирование через промежуточное образование аниона).

Пиридоны и пироны (ср. амиды и сложные эфиры) обычно не вступают в реакцию с нуклеофильными «реагентами на кетоны» (например, HCN , RNH_2 , NaHSO_3 , NH_2OH , N_2H_4 , $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_2\text{H}_3$, $\text{NH}_2\text{CON}_2\text{H}_3$), однако все же удается получить гидразоны (примеры: 587, 588) и оксимы (пример: 589). Обычно с пиридоны и пиронами реагируют только более сильные нуклеофильные агенты (ср. амиды и сложные эфиры). Так, пиридоны могут превращаться в хлорпиридины (POCl_3 , PCl_5) (примеры: 590 \rightarrow 591; 592 \rightarrow 593) и бромпиридины (PBr_5). Заместители у гетероатома азота обычно отщепляются (пример: 594 \rightarrow 595), однако четвертичные соли N-замещенных акридонов могут быть выделены (ср. 597). Пироны под действием PCl_5 или POCl_3 образуют

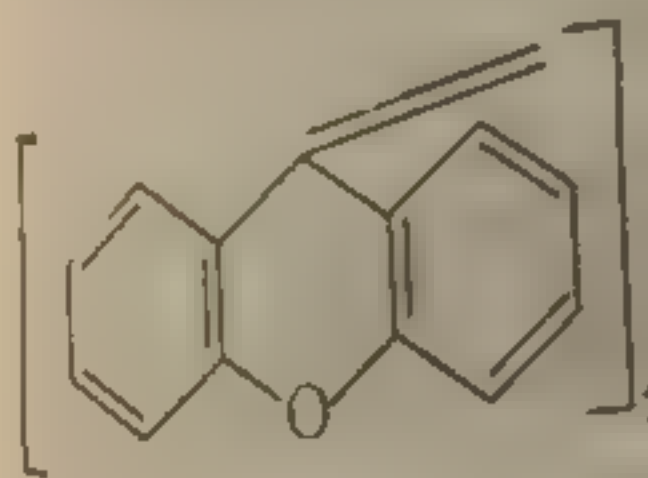
в высшей степени реакционноспособные ионы хлорпирилия (ср. стр. 86), которые *in situ* используются для дальнейших реакций (пример: 596 → 597 → 601). Пентасульфид фосфора превращает карбонильные группы в тиокарбонильные (примеры: 590 → 598; 596 → 599). Известны также реакции с соединениями, имеющими активные метиленовые группы; 2, 6-диметилпирон-4 и нитрил малоновой кислоты $[(CH_3CO)_2O, 140^\circ]$ дают соединение (600) [43]. Алюмо-



гидрид лития и реактивы Гриньяра взаимодействуют с хромоном, кумарином и ксантоном с образованием псевдооснований [пример: (602) → (603; R = алкил, H)] и солей пирилия (например, 604); аналогично реагируют некоторые пиридоны [пример: (605) + $LiAlH_4$ → фенантридин]. Восстановление ксантонов (607) в кислой среде дает бимолекулярные продукты (606, 608).

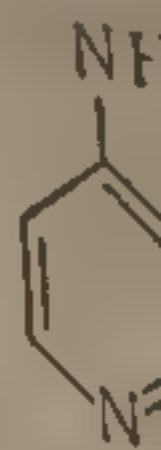


(602)



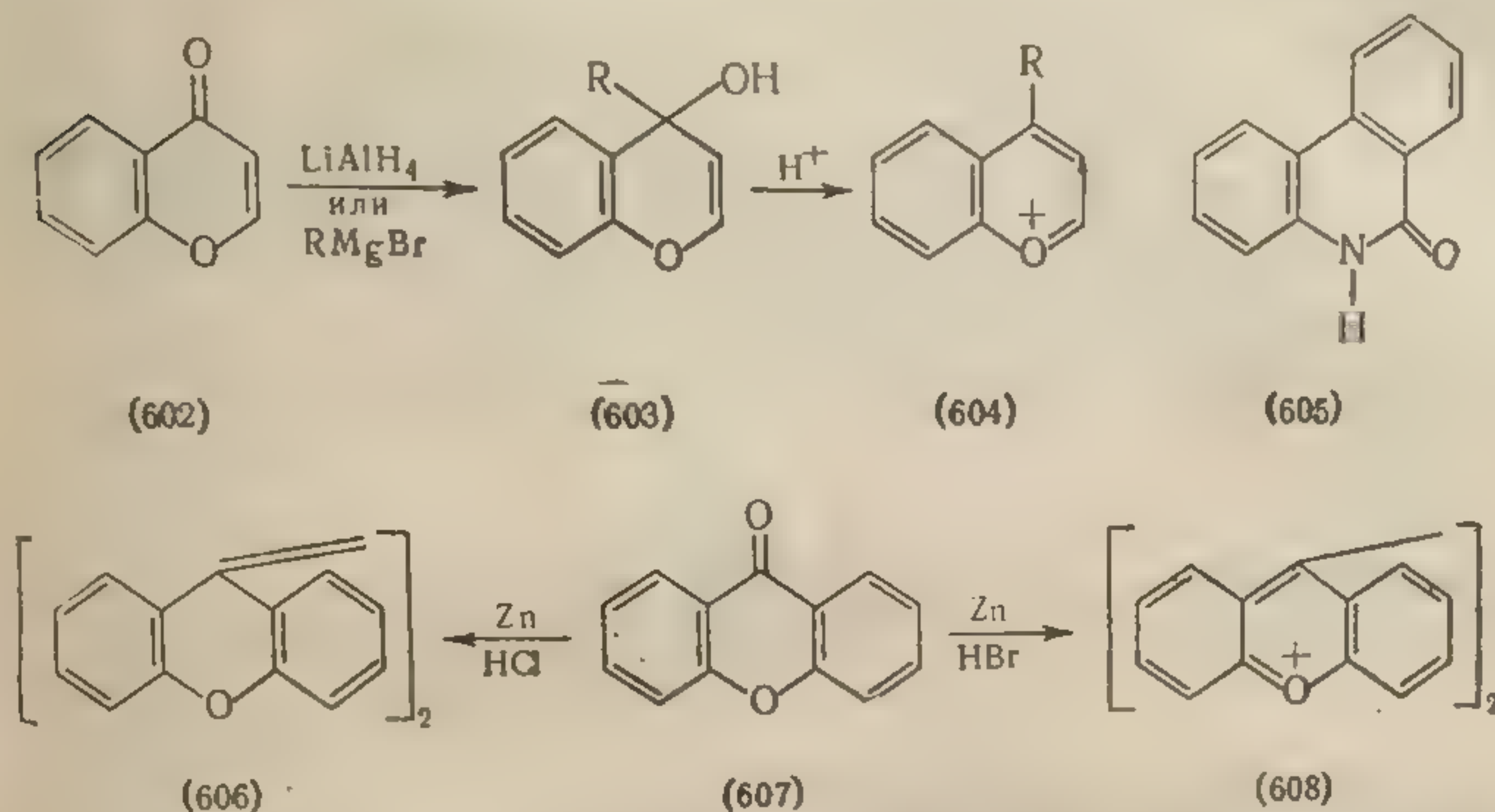
(606)

Амино-, имино- (пример: 609) и также находясь в форме (611, 612) вает, что это наблюдение можно сравнить с существующими (стр. 88).

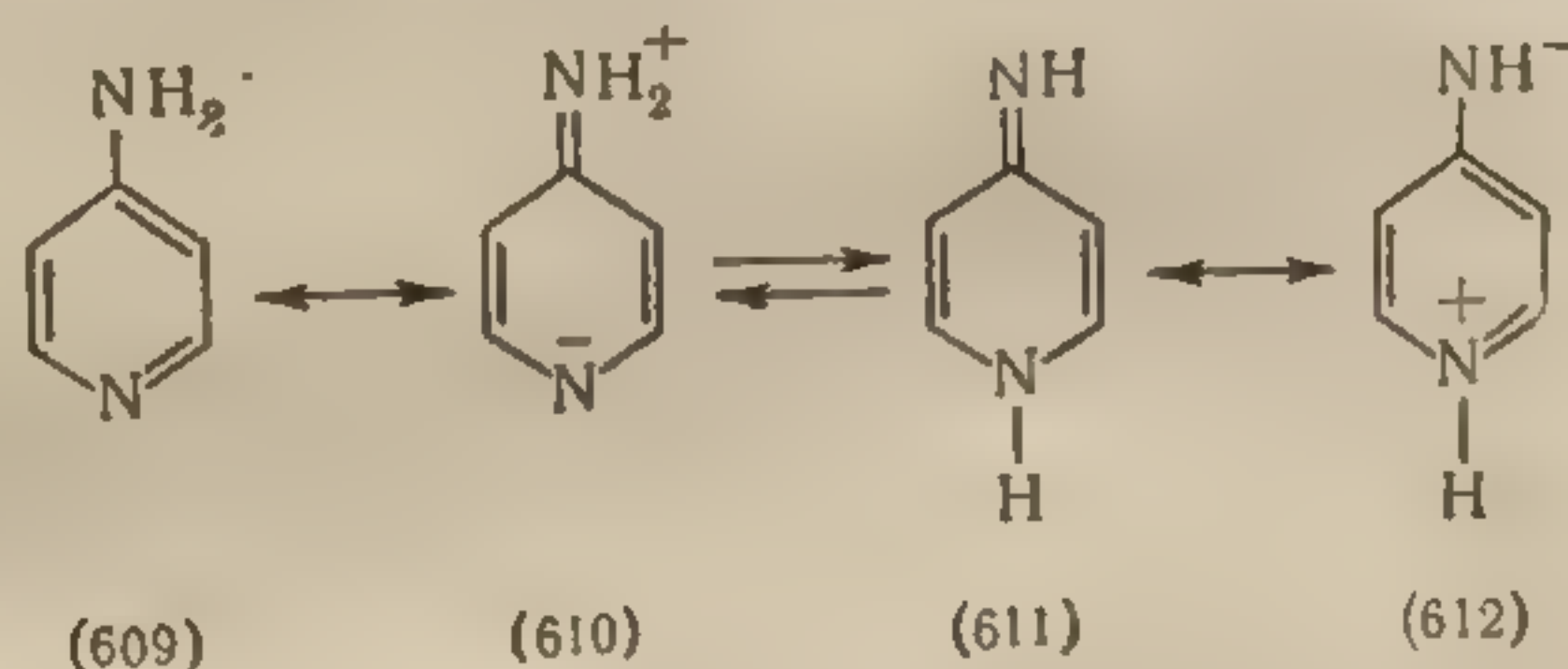


(60)

В 2- и 4-positions (610) и α- и γ-уг. фильным аминогрупп металлов ренитрующие, ными атомам. Однако другой, вероятно, у атома азота, рый ренитру-



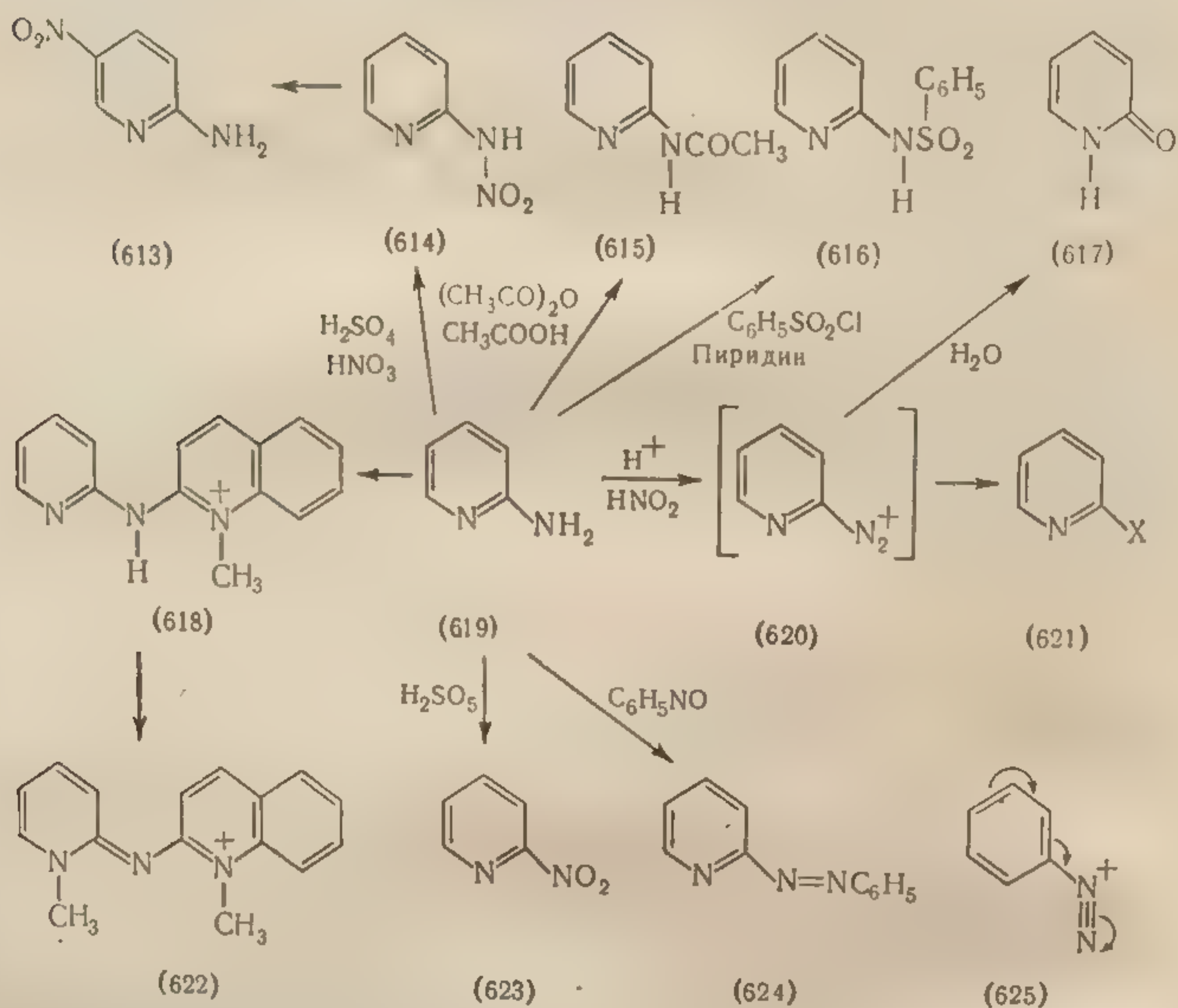
Амино-, имино- и ациламиногруппы. 2- и 4-Аминопиридины (пример: 609) и соответствующие амины бензопиридинов могут также находиться в таутомерном равновесии с пиридониминной формой (611, 612), но измерение основности (ср. стр. 267) показывает, что это наблюдается лишь в одном из 10^4 случаев. Это равновесие можно сравнить с таутомерией 2- и 4-оксипиридинов, которые существуют главным образом в пиридонной форме (см. стр. 88).



В 2- и 4-аминопиридинах смещение связей в сторону структуры (610) повышает реакционную способность гетероатома азота и α - и γ -углеродных атомов (ср. стр. 52) по отношению к электрофильным агентам, однако уменьшает реакционную способность аминогруппы. Поэтому протоны, алкилирующие агенты и ионы металлов реагируют с гетероатомом азота (ср. стр. 54—58), а нитрующие, сульфидирующие и галогенирующие агенты — с углеродными атомами кольца (ср. стр. 58—60).

Однако другие электрофильные агенты реагируют с аминогруппой, вероятно, потому, что в результате первоначальной реакции у атома азота пиридина образуется неустойчивый продукт, который регенерирует исходные вещества или претерпевает внутри-

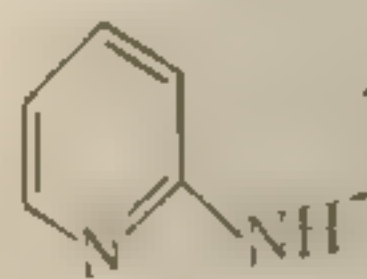
или межмолекулярные перегруппировки. Реакции такого типа показаны на примере 2-аминопиридина (613—624). Хлорангидриды и ангидриды кислот образуют ациламино- и сульфамидопиридины (615, 616); нитрующая смесь дает нитроаминопроизводные, которые легко перегруппировываются (614 → 613; ср. стр. 58); при действии надсерной кислоты образуются нитропиридины (623). Иодиды гетероциклических четвертичных солей при взаимодействии с аминопиридином превращаются в имины [например, (618) из иодистого 1-метилхинолиния], из которых можно синтезировать



азацианиновые красители (пример: 622); нитрозосоединения дают азосоединения (624). При действии азотистой кислоты образуются малоустойчивые соли диазония (620), которые мгновенно взаимодействуют с растворителем с образованием пиридонов [(617) в H_2O], хлорпиридинов (621, в $\text{H}_2\text{O}-\text{HCl}$; $\text{X}=\text{Cl}$) и бромпиридинов (621, в $\text{HBr}-\text{Br}_2-\text{H}_2\text{O}$; $\text{X}=\text{Br}$ *). Устойчивость ионов

* Диазотирование в концентрированной HNO_3 дает соединения, которые вступают в реакцию сочетания с фенолами и аминами.

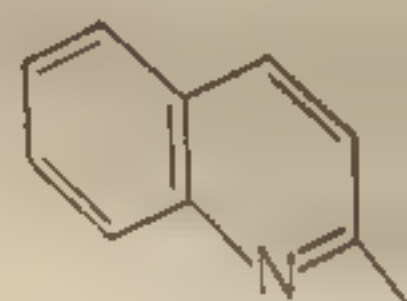
пиридин-2-дин
устойчивость
арилдiazония
зации солей а
пиридинов.



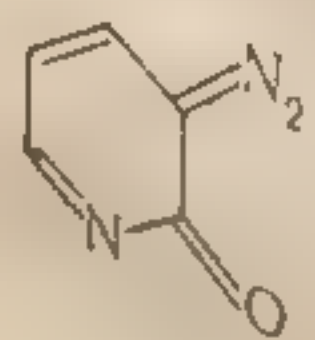
(626)

Вследствие
ность 2- и 4-
отрыв протон
щиеся анион
ми агентами
[пример: (6
 CH_3I соответ
сочетания с ф

Нуклеофи
взаимодейств
несущего ами
шей легкостью
ных. Реакции
аминогруппа
аммониевую с
ний (633), ко

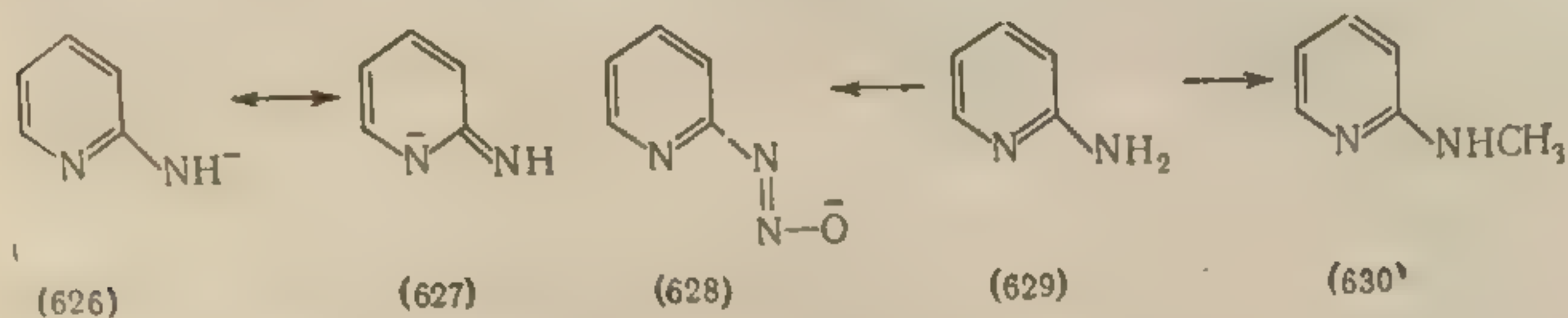


(631)



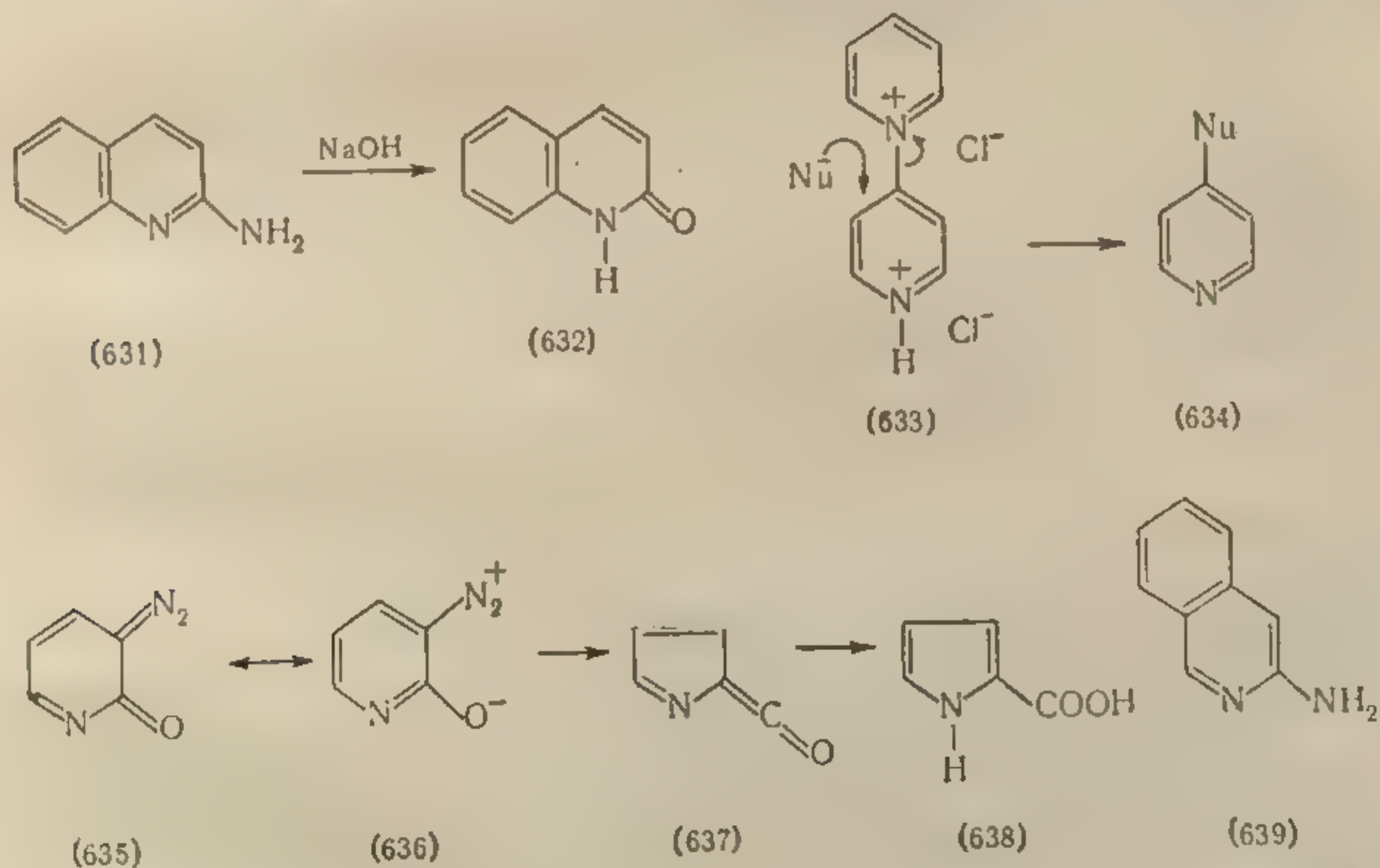
(635)

пиридин-2-дiazония и пиридин-4-дiazония напоминает скорее устойчивость ионов алифатических diaзосоединений, чем ионов арилдiazония. Смещение электронов (625), приводящее к стабилизации солей арилдiazония, невозможно в случае 2- и 4-замещенных пиридинов.



Вследствие наличия канонической формы (610) чувствительность 2- и 4-аминогрупп к электрофильным атакам понижена, а отрыв протона от аминогруппы значительно облегчен. Образующиеся анионы (пример: $626 \leftrightarrow 627$) реагируют с электрофильными агентами преимущественно по атому азота аминогруппы [пример: $(629) \rightarrow (628)$, (630) с $C_2H_5ONO-C_2H_5ONa$ и $NaNH_2-CH_3I$ соответственно]. Diazотат натрия (628) вступает в реакцию сочетания с фенолами.

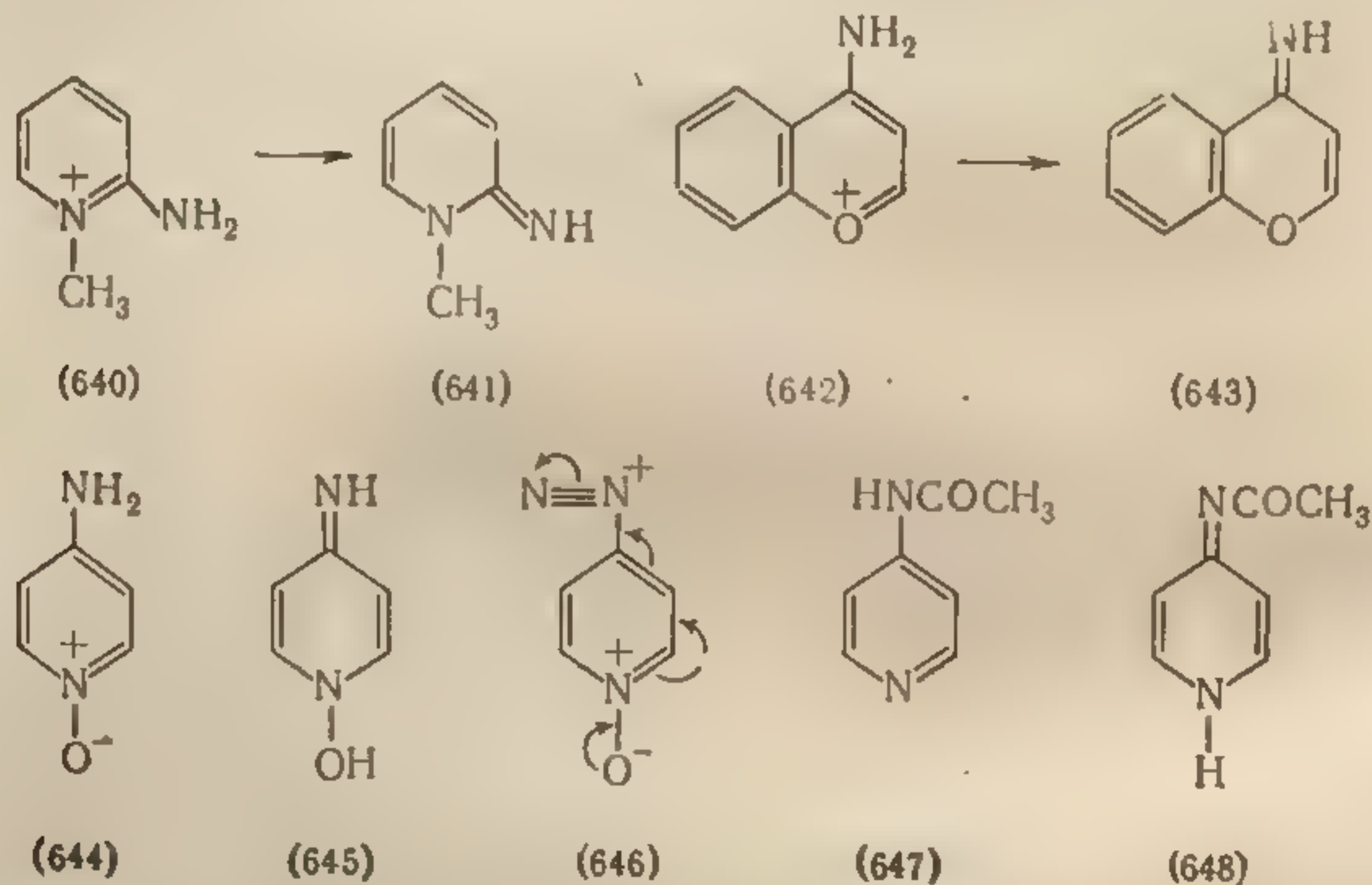
Нуклеофильные агенты также могут аналогичным образом взаимодействовать с 2- и 4-аминопиридинами у углеродного атома, несущего аминогруппу (пример: $631 \rightarrow 632$), но с гораздо меньшей легкостью, чем, например, в случае хлор- и алкоксипроизводных. Реакции подобного типа легко протекают в тех случаях, когда аминогруппа кватернизована, т. е. превращена в четвертичную аммониевую соль, как, например, хлористый 1-(4'-пиридил) пиридиний (633), который образует пиридин и 4-замещенные пиридины



[634; Nu = Cl, Br (с PX_5); Nu = SH, SR (с SH^- , SR^-); (Nu = NH_2 , NHR (с NH_3 , NH_2R))] [44, 45].

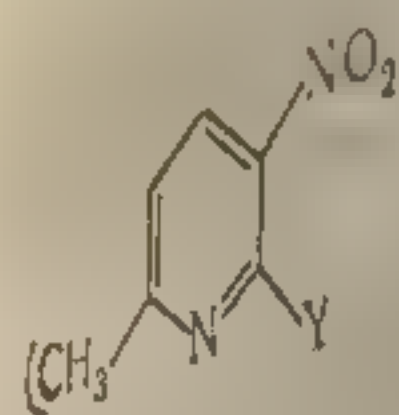
Реакции β -аминогрупп соответствуют поведению аминогруппы в анилине. Соли диазония, которые умеренно устойчивы, вступают в реакции азосочетания, замещения и могут быть восстановлены до гидразинов. β -Аминопиридоны образуют диазоангидриды (пример: 635 \leftrightarrow 636; ср. аминифенолы), которые при облучении превращаются в пирролкарбоновые кислоты (638) через стадию промежуточного образования (637). Аналогичные реакции известны для соединений нафталинового ряда. Аминогруппа, находящаяся в положении 3 изохинолина (639), благодаря наличию фиксированных двойных связей в ядре обладает свойствами, промежуточными между свойствами α - и γ -аминопроизводных. Ее можно диазотировать в обычных условиях ($HCl-H_2O-NaNO_2$) [46].

В положительно заряженных гетероциклах α - и γ -аминогруппы могут отщеплять протон, превращаясь в неустойчивые пиридон- и пиронимины с сильноосновными свойствами ($pK_a \sim 12$) (примеры: 640 \rightarrow 641; 642 \rightarrow 643). N-Окиси α - и γ -аминов находятся главным образом в аминной форме [например, (644), а не (645)] и могут вступать в реакции диазотирования, азосочетания и т. д., по-видимому, потому, что соли диазония стабилизируются за счет сопряжения (626, ср. 625). В бензопиридинах аминогруппа,



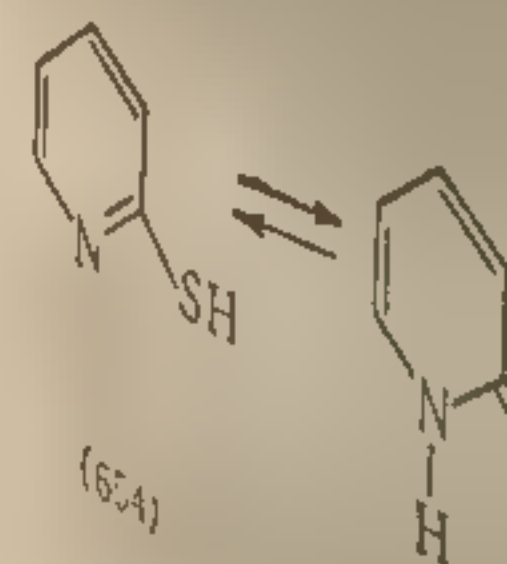
связанная с конденсированным бензольным кольцом, обладает несколько более слабыми основными свойствами (вначале присоединение протона происходит главным образом по гетероатому азота), но диазотируется нормально; замещение диазогруппы часто проводят в условиях реакции Гаттермана, а не реакции Зандмейера, по-видимому, потому, что образуются комплексы с Cu^{2+} .

Амин-гидразин (647), а не



(649)

Гидразинные гр-
ные с карбонильны
и элиминируются
= $NHNH_2$ + $CuSO_4$
бензойных соедин
ионным кольцом
тельного азосочета
(651)] и с соедин
группы [пример
па — Клингемана]
и или γ -Фенил-
под действием
+ $C_6H_5SO_2H$; ср.
RCONH

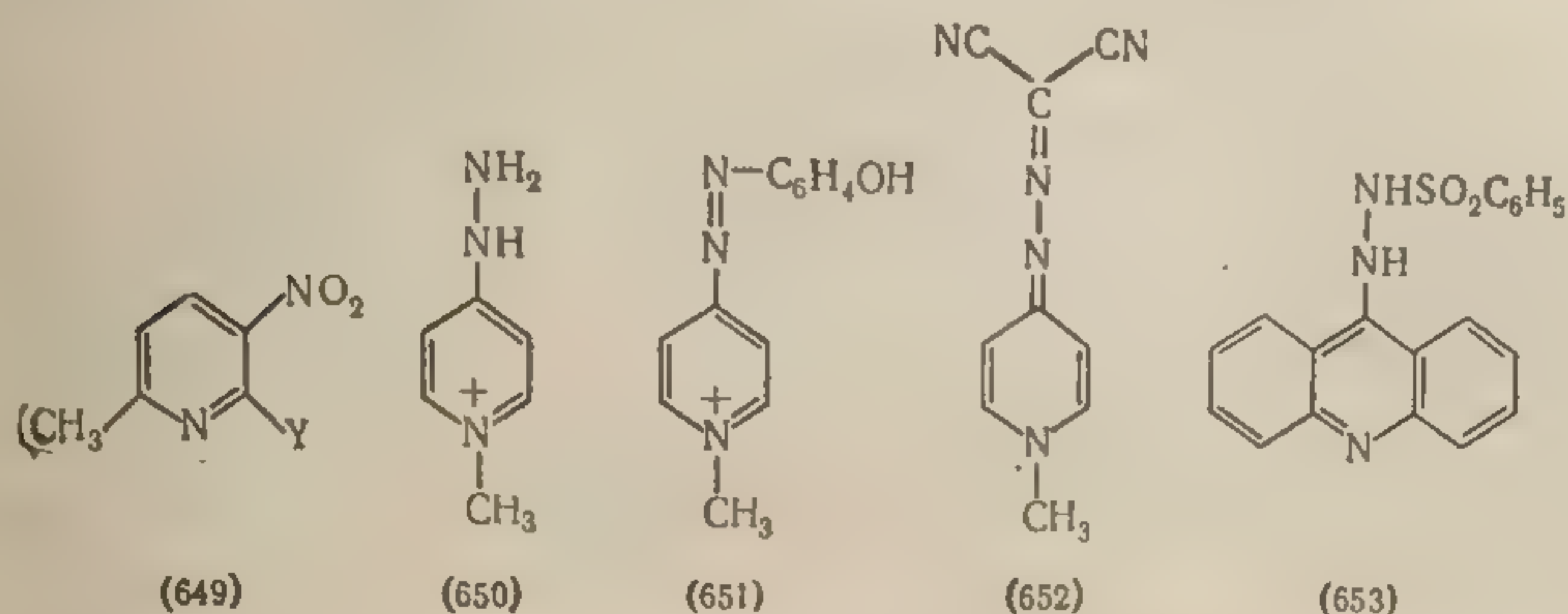


(654)



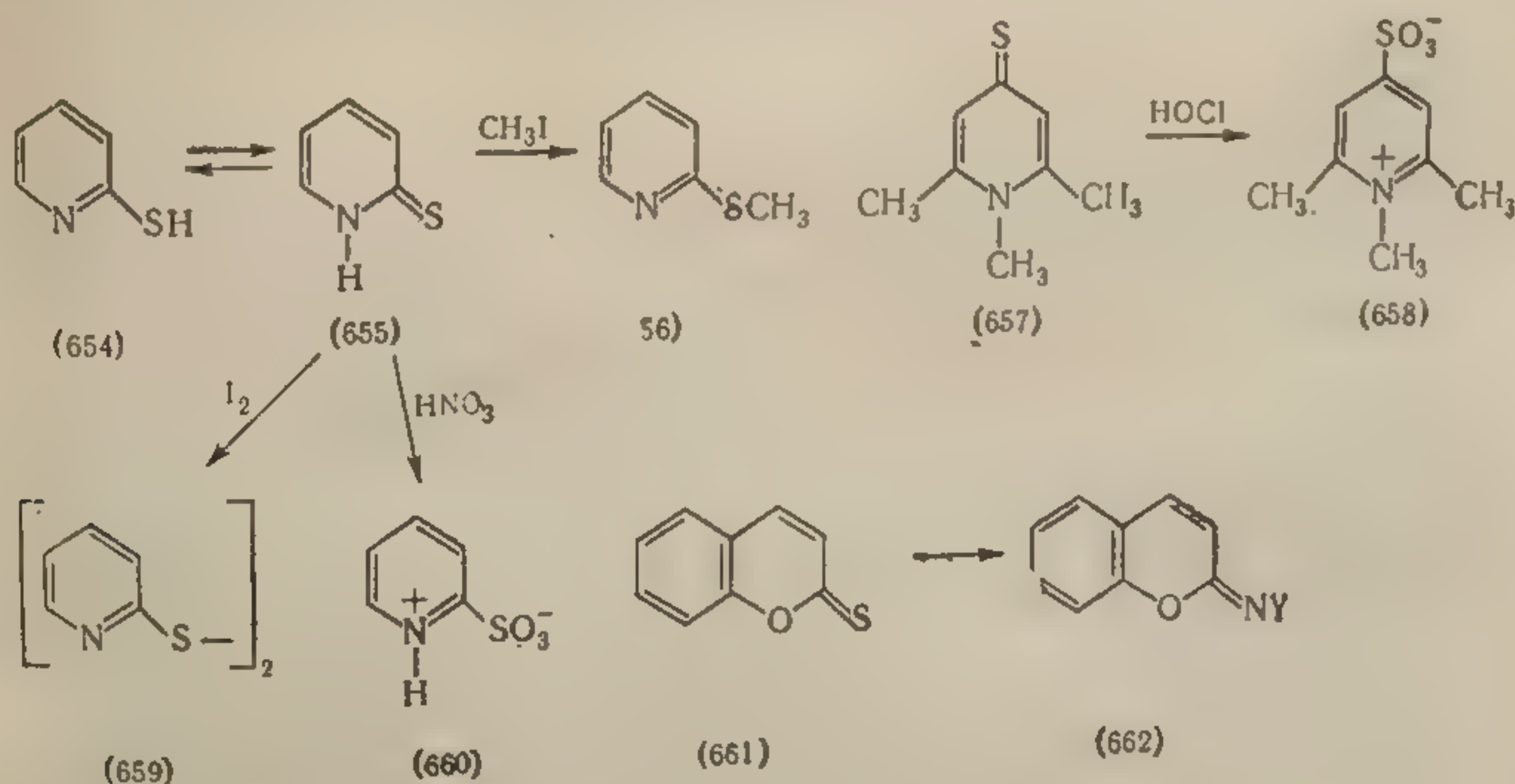
(655)

α - и γ -Ациламинопиридины существуют главным образом в форме (647), а не (648) [47].



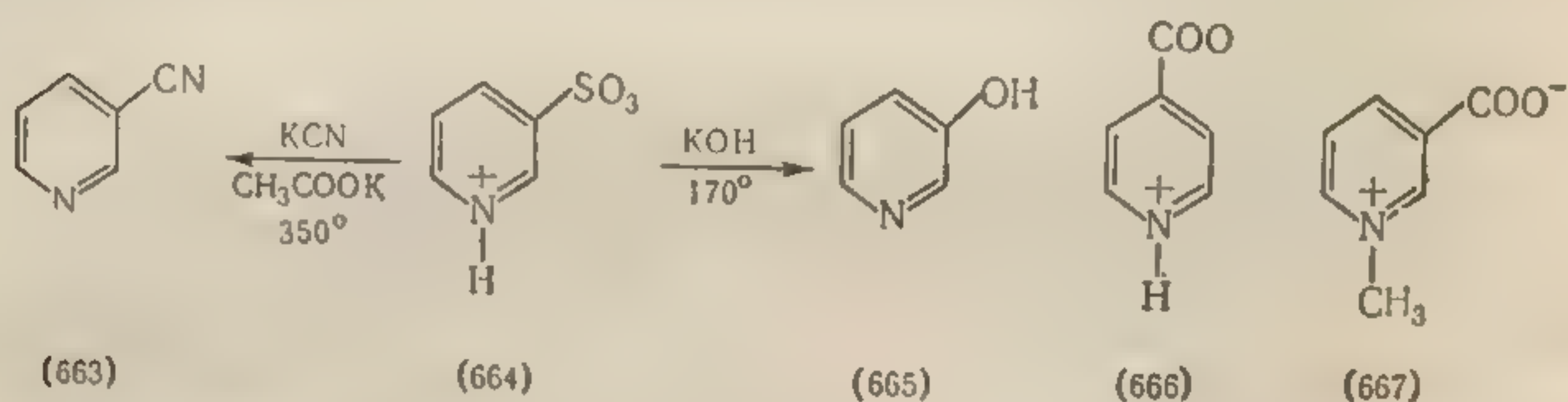
Гидразинные группы. Гидразинные группы образуют производные с карбонильными соединениями, ацилируются, сульфированы и элиминируются при мягком окислении [пример: (649; $Y = \text{NHNH}_2$) + $\text{CuSO}_4 + \text{CH}_3\text{COOH} \rightarrow$ (649; $Y = \text{H}$)], как в химии бензоидных соединений. Гидразинные группы, связанные с катионидным кольцом (пример: 650), вступают в реакции окислительного азосочетания с аминами, фенолами [давая, например, (651)] и с соединениями, содержащими активные метиленовые группы [пример: (650) + $\text{CH}_2(\text{CN})_2 \rightarrow$ (652); ср. реакцию Яппа — Клингемана] [48, 49].

α - или γ -Фенилсульфогидразинные группировки элиминируются под действием щелочи [пример: (653) \rightarrow акридин + N_2 + $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2\text{H}$]; ср. реакцию Мак-Федайна и Стивенса

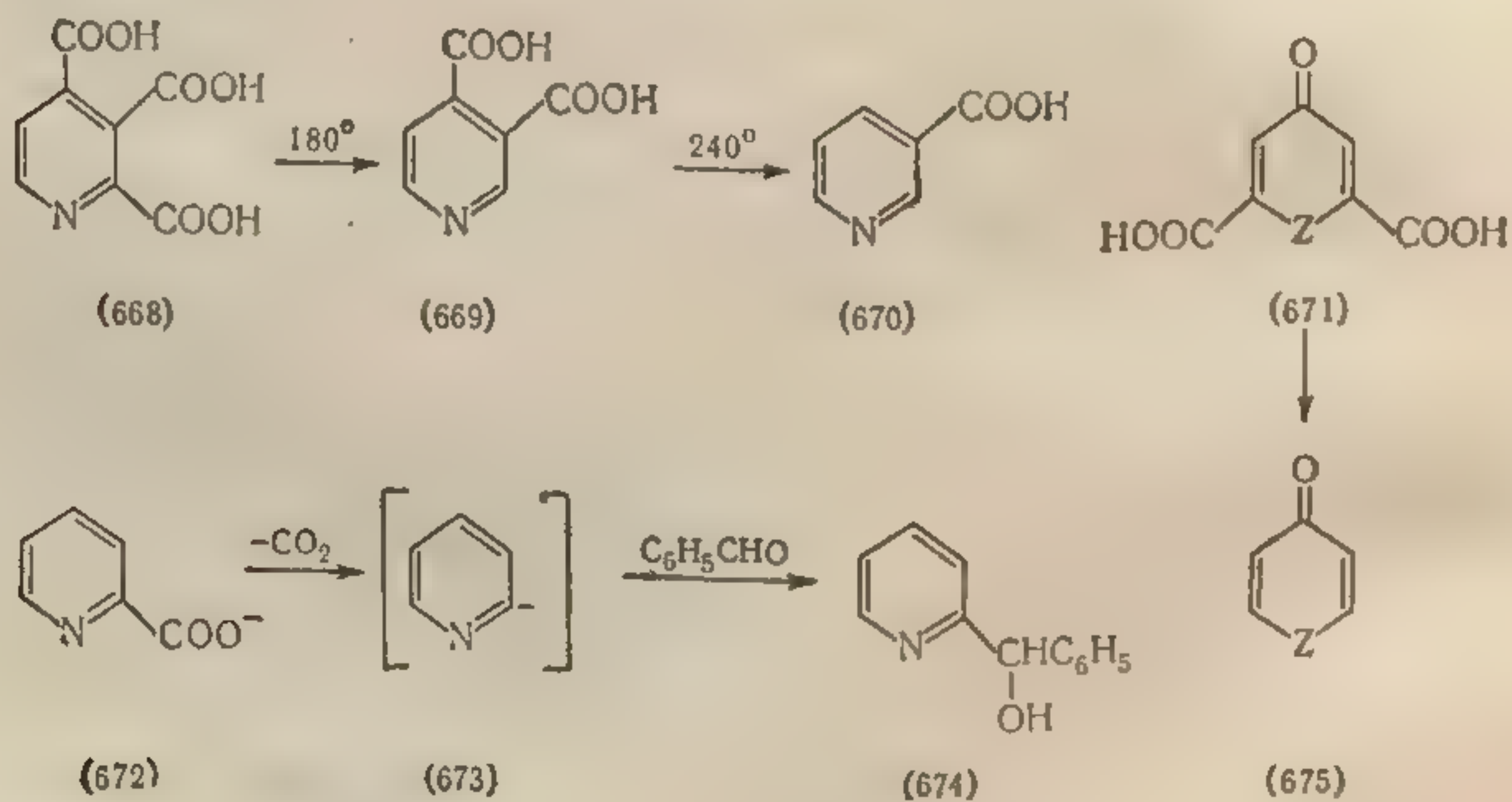


Меркапто- и тиокарбонильные группы. Пиридины, содержащие меркаптогруппы в α - или γ -положении, находятся преимущественно в пиридонтионной форме [50] [т. е. (655), а не (654); ср. оксипиридины, стр. 88]. Из реакций электрофильного замещения у атома серы пиридонтионов наиболее характерны алкилирование их до алкилтиопроизводных (655 \rightarrow 656) и окисление до дисульфидов (655 \rightarrow 659) или сульфокислот (655 \rightarrow 660; 657 \rightarrow 658). Пиридонтионы и пириотионы реагируют с нуклеофильными агентами; так, тиокумарин (661) с фенилгидразином и гидроксиламином дает (622; $Y = \text{NHC}_6\text{H}_5$) и (622; $Y = \text{OH}$) в противоположность пиридонам и пиронам, по подобно тиамидам.

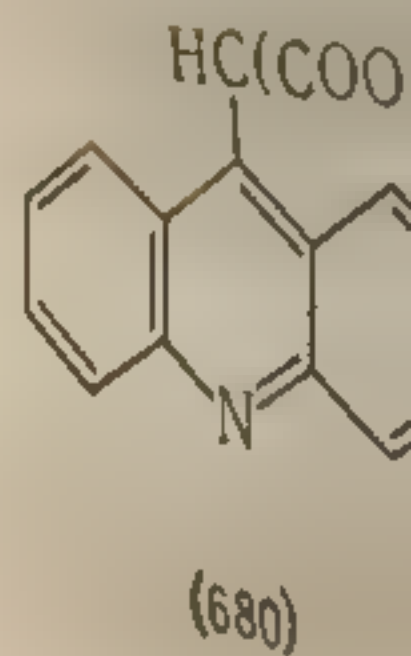
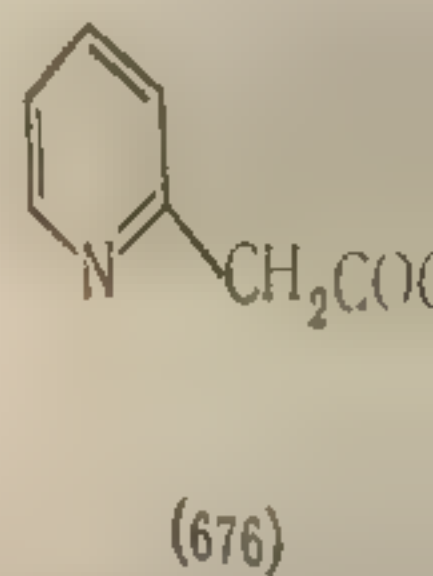
Сульфокислоты. Пиридинсульфокислоты представляют собой бетаины (пример: 664). В жестких условиях они реагируют с нуклеофильными агентами (примеры: 664 \rightarrow 663, 665) (ср. $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_3\text{H}$).



Карбоновые кислоты. В водном растворе пиридинкарбоновые кислоты находятся преимущественно в форме бетаина (пример: 666), однако в спирте, имеющем низкую диэлектрическую проницаемость, они представляют собой нейтральные молекулы



[51, 52]. Карбо-
шим положит
бетаины (пр
По легкост
располагаютс
Пирон- и пир
роваться. Хел
ком меди и х
(675; $Z = \text{O}$,
 α - и γ -карбо
близации про
Их существов
(674), если де
гидов или ке

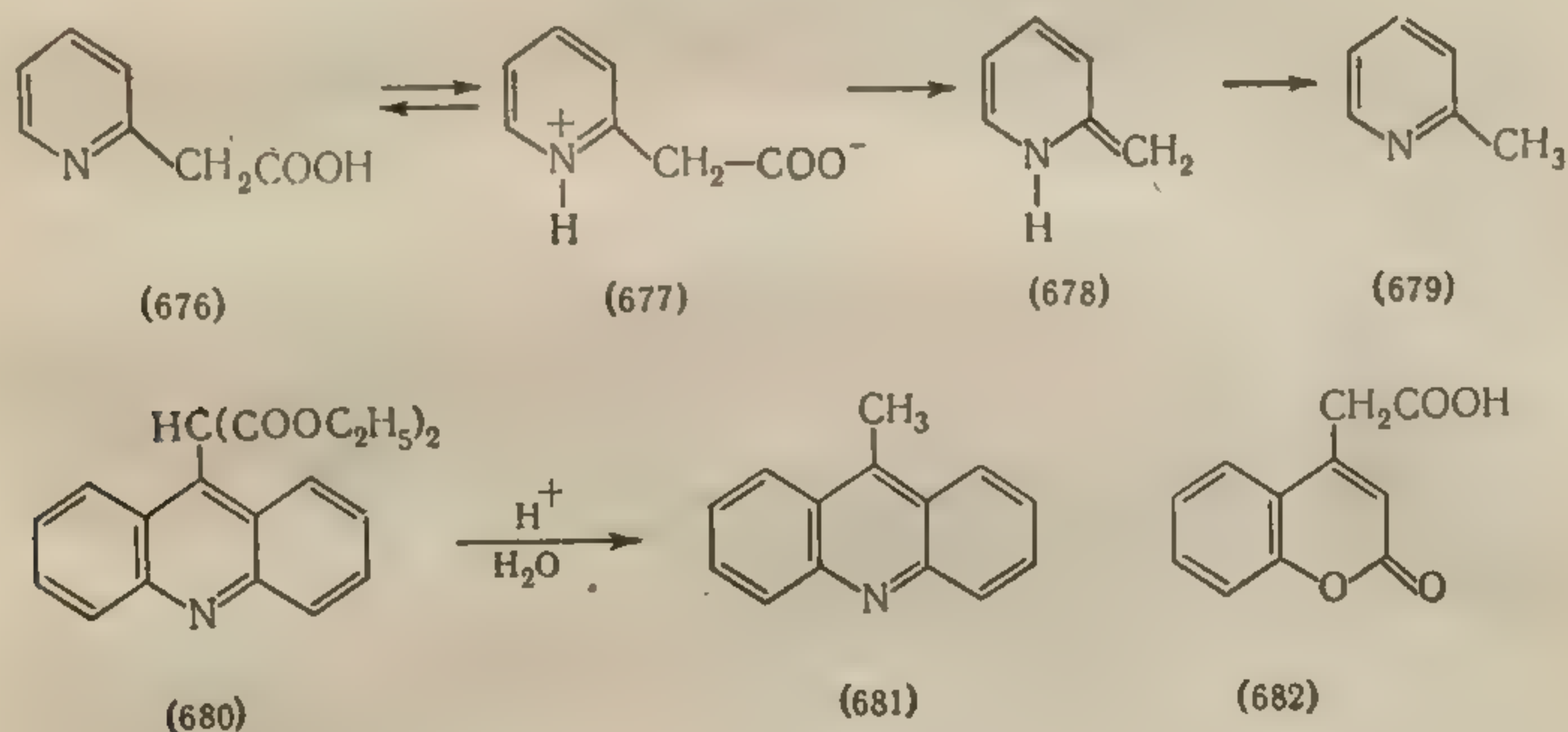


Пиридины
(пример:
(676 \rightarrow 679)
стр. 73], что
гидролизе с
много более
пиринов (пр
дилуксусная
ванию.

В больших
водные ведут
которые хлор
галогеноводо

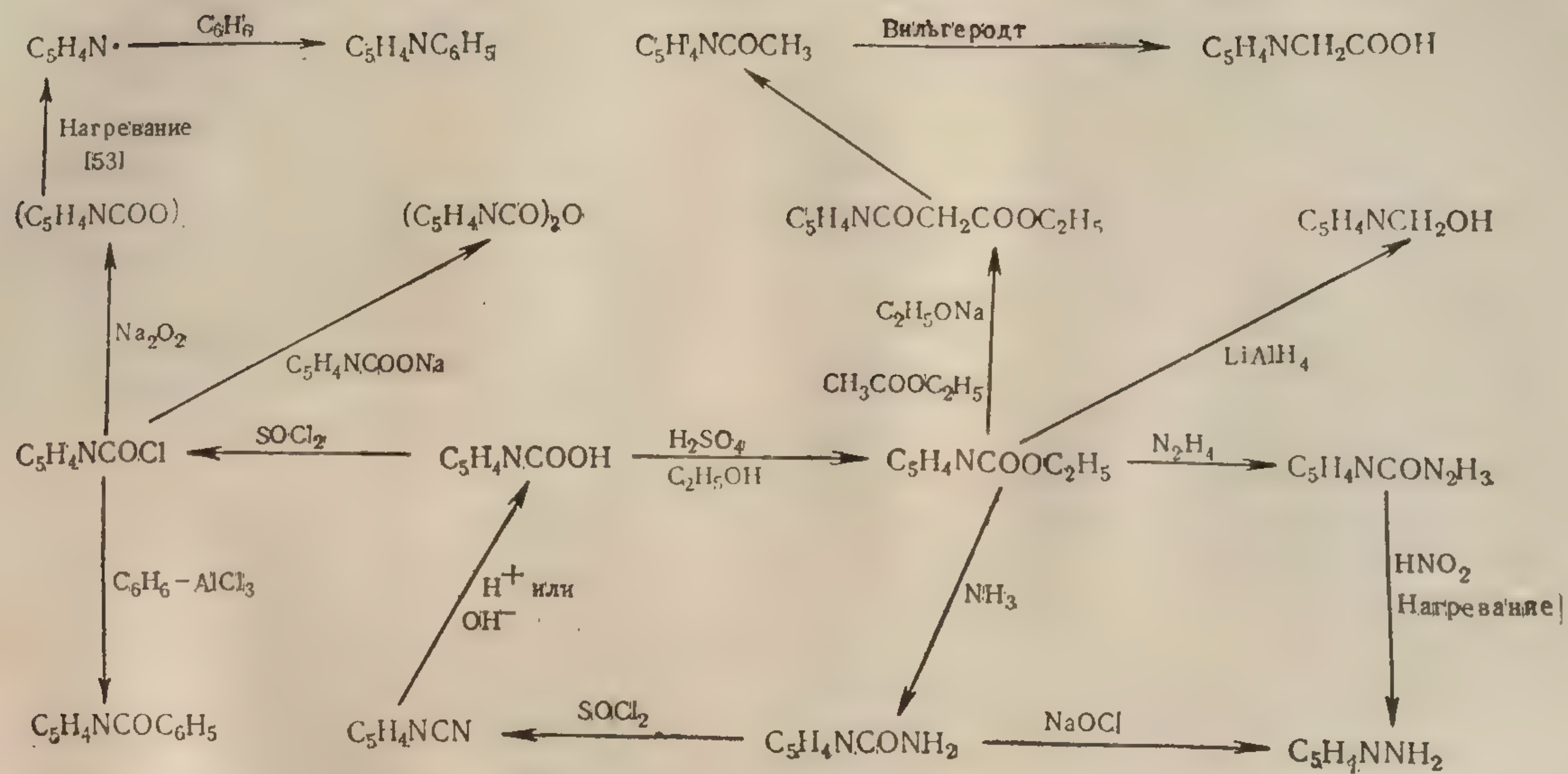
[51, 52]. Карбоксильные группы, присоединенные к кольцам, несущим положительный заряд, теряют протоны и превращаются в бетаины (пример: 667).

По легкости декарбоксилирования пиридинкарбоновые кислоты располагаются в порядке $\beta \ll \gamma < \alpha$ (пример: 668 \rightarrow 669 \rightarrow 670). Пирон- и пиридонкарбоновые кислоты также могут декарбоксилироваться. Хелидоновая кислота (671; $Z=O$) при 160° над порошком меди и хелидамовая кислота (671; $Z=NH$) при 260° дают (675; $Z=O, NH$). Относительная легкость декарбоксилирования α - и γ -карбоновых кислот является результатом индуктивной стабилизации промежуточно образующегося иона (673) (ср. стр. 73). Их существование подтверждается получением соединений типа (674), если декарбоксилирование проводить в присутствии альдегидов или кетонов (реакция Гаммика).



Пиридины, содержащие α - или γ -карбоксиметильную группу (пример: 676), декарбоксилируются так легко [механизм (676 \rightarrow 679) напоминает механизм для β -кетокислоты; ср. стр. 73], что их не удастся выделить в свободном виде. Так, при гидролизе соединения (680) образуется соединение (681). Немного более устойчивы аналогичные кислоты 2- и 4-пиридонов и пиронов (пример: (682) декарбоксилируется при 170°). 3-Пиридилуксусная кислота не обладает склонностью к декарбоксилированию.

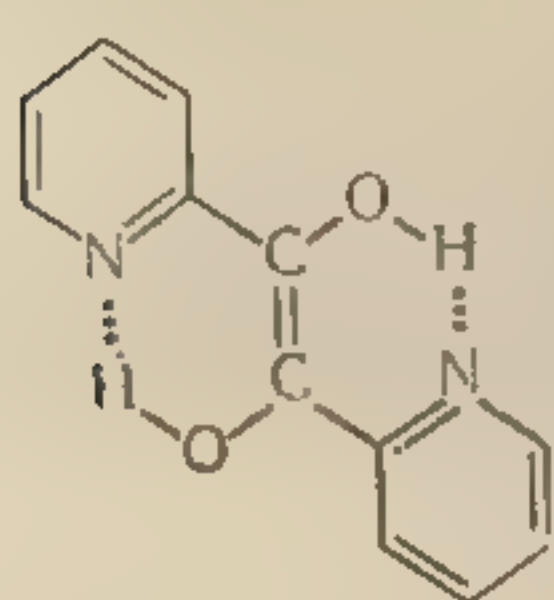
В большинстве других реакций карбоновые кислоты и их производные ведут себя, как и ожидалось (см. схему на стр. 100), но некоторые хлорангидриды кислот могут быть получены только в виде галогеноводородных солей.



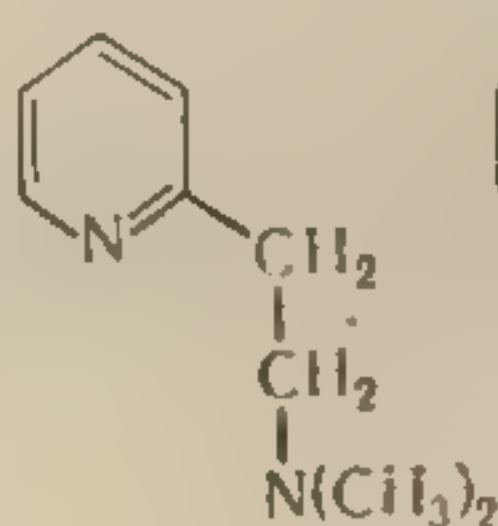
Альб.
помина
Альберт
ложени
бензопи
зуются
ные свз

Вин
щисся
атому
β-кетоз
и т. д.
амин д
ных с
и след
хазлю
(686 →
Me
и лит
непоср
щих
атом л
минал
(стр.
также
реакци
[54—56
Зам
местит
и атом
706);
по фи
Гребе.

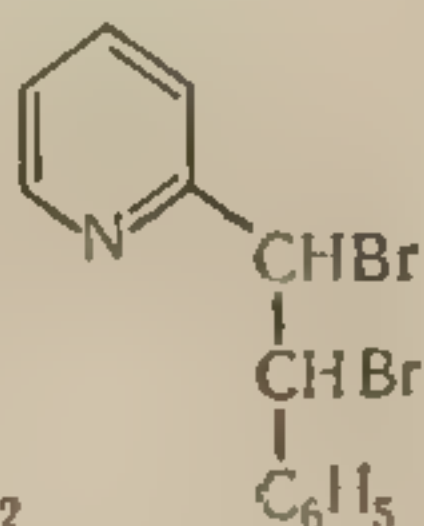
Альдегиды и кетоны. В основном свойства этих соединений напоминают свойства соответствующих соединений бензольного ряда. Альдегиды, у которых функциональные группы находятся в α -положении по отношению к гетероатому, очень легко претерпевают бензоиновую конденсацию, так как конечные продукты стабилизируются с образованием неопределенных диолов, имеющих водородные связи с гетероатомами азота (пример: 683).



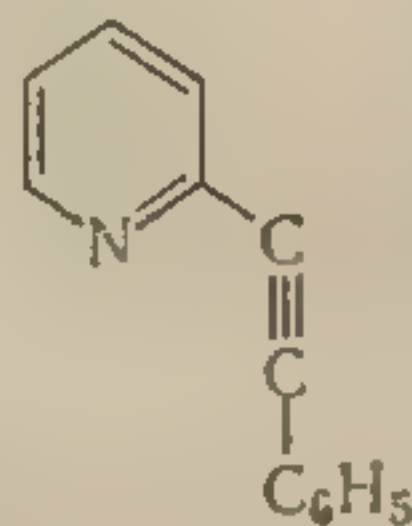
(683)



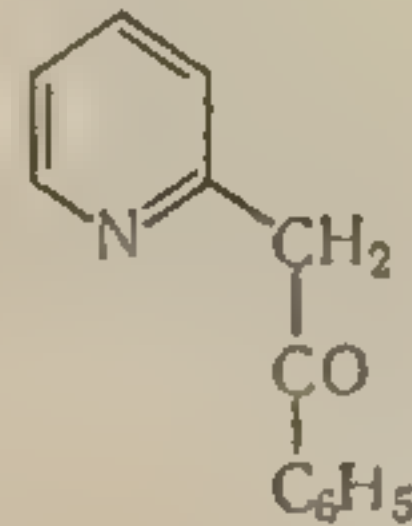
(684)



(685)



(686)



(687)

Винильные и этильные группы. Винильные группы, находящиеся в α - или γ -, но не в β -положении по отношению к гетероатому азота, легко присоединяют воду, спирты, аммиак, амины, β -кетозэфиры, цианистый водород, сернистую кислоту, 2-пиколлин и т. д. (реакции Михаэля) [пример: 2-винилпиридин и диметиламин дают (684)]. Известны также обычные реакции ненасыщенных соединений (пример: 2-стирилпиридин \rightarrow 685 \rightarrow 686). Как и следовало ожидать (ср. стр. 73), в случае присоединения по Михаэлю и присоединения воды наблюдается обычная ориентация (686 \rightarrow 687).

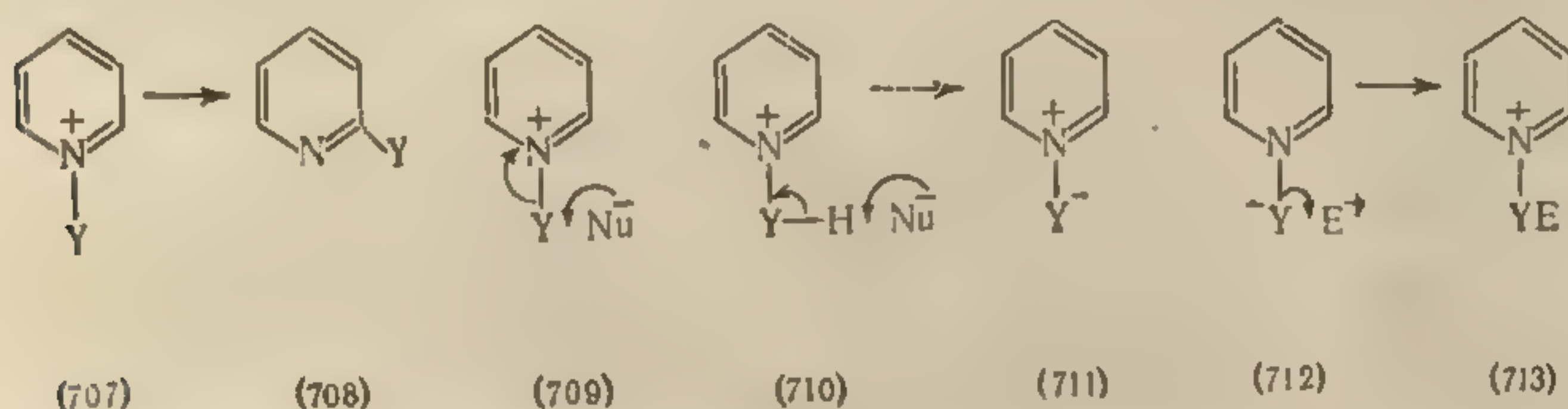
Металлопроизводные. Реактивы Гриньяра, а также натриевые и литиевые производные, у которых атом металла присоединен непосредственно к кольцу, упоминались в разделе о соответствующих галогенопроизводных (стр. 85). Соединения, у которых атом металла отделен от кольца одним углеродным атомом, упоминались в разделе о соответствующих алкильных соединениях (стр. 79—80). Как показано на примерах в указанных разделах, такие соединения в большинстве случаев вступают в обычные реакции, характерные для реактивов Гриньяра и т. д. (ср. [54—56]).

Замыкание цикла между двумя заместителями или между заместителями и углеродным атомом цикла, а также заместителем и атомом азота. Примеры таких реакций даны на схемах (688—706); к ним же относятся реакции, аналогичные синтезу индола по Фишеру (688 \rightarrow 689; ср. стр. 162) и синтезу азадола по Греббе — Ульману (690 \rightarrow 691; ср. стр. 161).

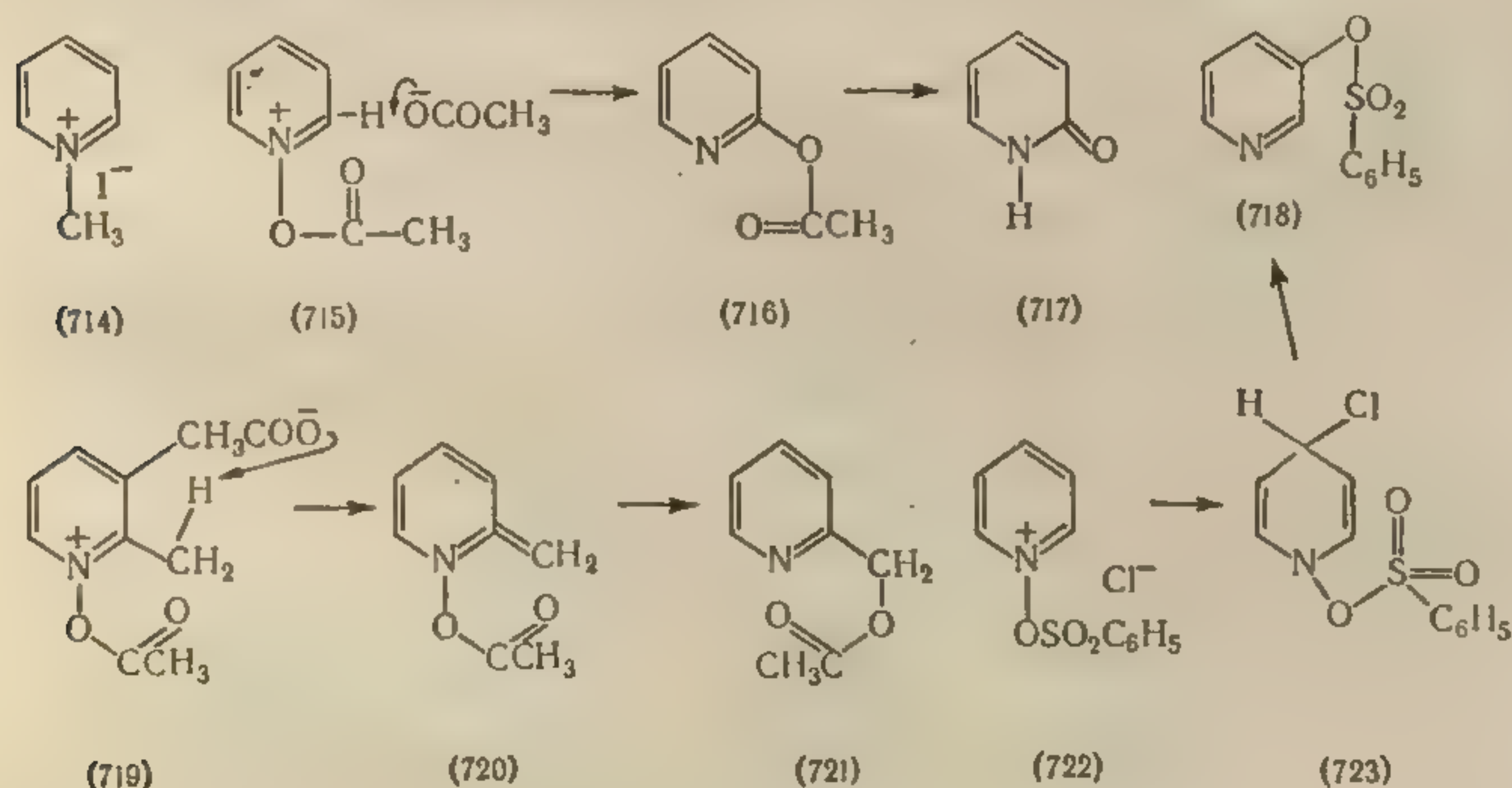
ЗАМЕЩЕНИЕ У АТОМА АЗОТА ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОГО КОЛЬЦА

Реакции замещения в большинстве случаев протекают таким образом, что атом кислорода, азота или углерода непосредственно присоединяется к атому азота пиридинового кольца. Реакции таких N-замещенных соединений сходны между собой, и поэтому их следует рассматривать как реакции одного общего типа, а не как реакции каждого заместителя в отдельности. N-Окиси и алкилпиридиновые соединения претерпевают перегруппировки (ср. 707 → 708). При нуклеофильной атаке большинство заместителей у атома азота может быть замещено (709), что часто используется при синтезе этих соединений (ср. стр. 54—58).

Атомы водорода, связанные с заместителем у атома азота, могут отщепляться в виде протонов (710 → 711); относительная легкость отщепления протона зависит от природы атомов, которые располагаются в следующем порядке: $C < N < O$. Биполярные ионы, образующиеся в реакциях такого типа, при взаимодействии с электрофильными реагентами дают различные вещества (712 → 713).



Перегруппировки. Галогениды 1-алкилпиридиния при нагревании образуют смесь алкилпиридинов (перегруппировка Ладенбурга); например, соединение (714) дает 2- и 4-пиколины.

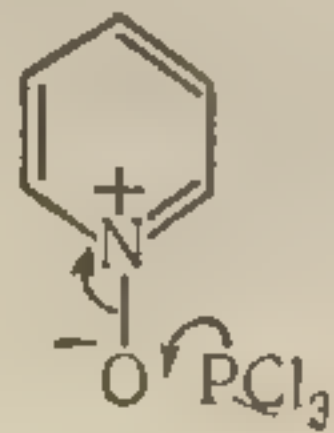


При нагревании с ангидридами кислот N-окиси пиридина превращаются в пиридоны, возможно, таким путем, как показано на схеме (715 → 717) (ср. замещение α -водородного атома пиридинового иона на дейтерий в D_2O). Если N-окись содержит α - или γ -алкильную группы, то при реакции с уксусным ангидридом образуется α - или γ -ацетоксиалкилпиридин (пример: 721). В случае атаки на α - (719 → 721) и на γ -алкильную группы эта реакция может быть представлена в простейшем виде как орто- или пара-перегруппировка Кляйзена для эфиров аллилфенолов соответственно. В качестве побочных продуктов этих реакций образуются β -ацетоксипроизводные [пример: 3-ацетокси-2-метилпиридин из (719)]; реакция бензолсульфохлорида с N-окисями приводит к получению в качестве основного продукта реакции β -бензолсульфонов [пример: (718), который образуется, возможно, через соединения (722) и (723)] (см. также стр. 66).

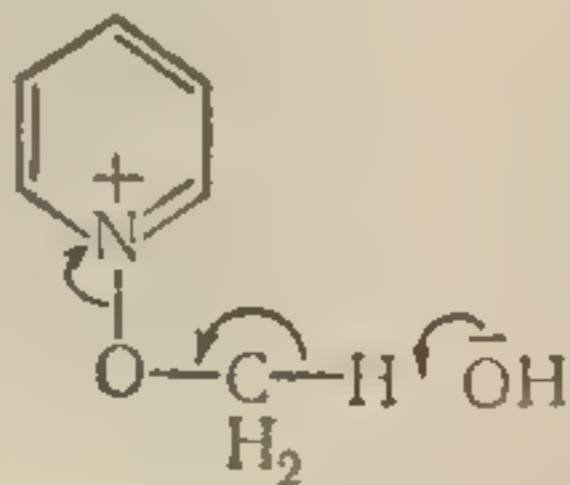
Отщепление заместителей у атома азота. Комплексы пиридина с галогенами (283) диссоциируют при нагревании; галоген отщепляется так легко, что эти соединения можно использовать как мягкие галогенирующие агенты, например, для фенола и анилина. Комплексы с тригалогенидами бора (290) и трехокисью серы (291) разлагаются кипящей водой с выделением пиридина. Пиридинсульфотриоксид является мягким сульфлирующим агентом (см. сульфирование фурана и пиррола, стр. 168). Отщепление 4-пиридильной группы рассматривалось выше (стр. 95).

Ионы 1-ацилпиридиния очень чувствительны к атаке нуклеофильных агентов и поэтому являются хорошими ацилирующими средствами (ср. стр. 57). При перегонке в вакууме галогениды 1-алкилпиридиния диссоциируют на алкилгалогениды и пиридин. При пиролизе енолбетаинов пиридиния образуются этиленовые соединения [пример: (734; $R = C_6H_5$) → $(C_6H_5COCH=)_2 + C_5H_5N$, 150°].

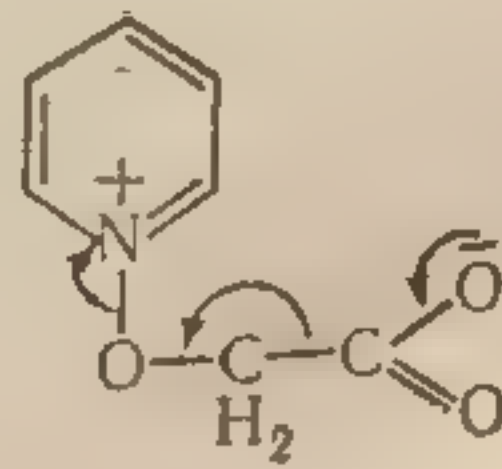
При восстановлении N-окисей [H_2/Pd ; $Fe - CH_3COOH$; PCl_3 ; ср. (724)] образуются родоначальные гетероциклы. Соединения 1-алкоксипиридиния взаимодействуют с гидроксильными ионами, давая альдегиды и пиридины [ср. (725)]; соединения N-(карбометокси)пиридиния неустойчивы (пример: 726). При восстановлении N-иминов образуются пиридины и амины [пример: (727 → 728) + $C_6H_5NH_2$ с H_2/Pt или $Zn - NaOH$].



(724)



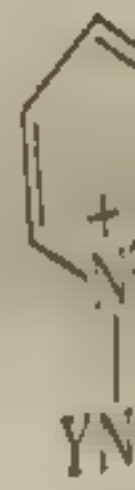
(725)



(726)



(729)

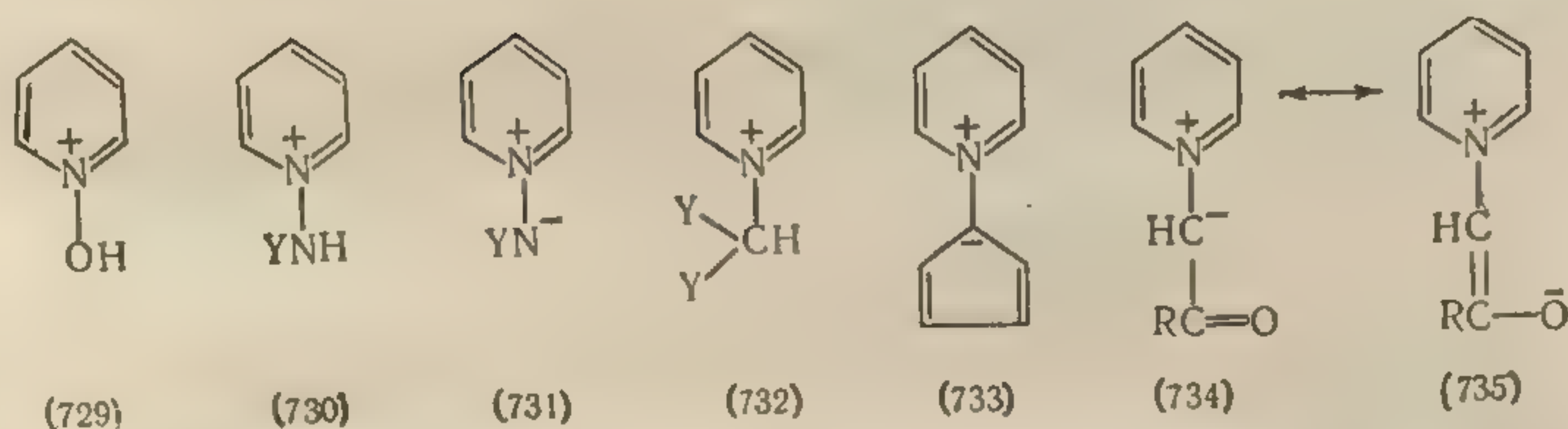
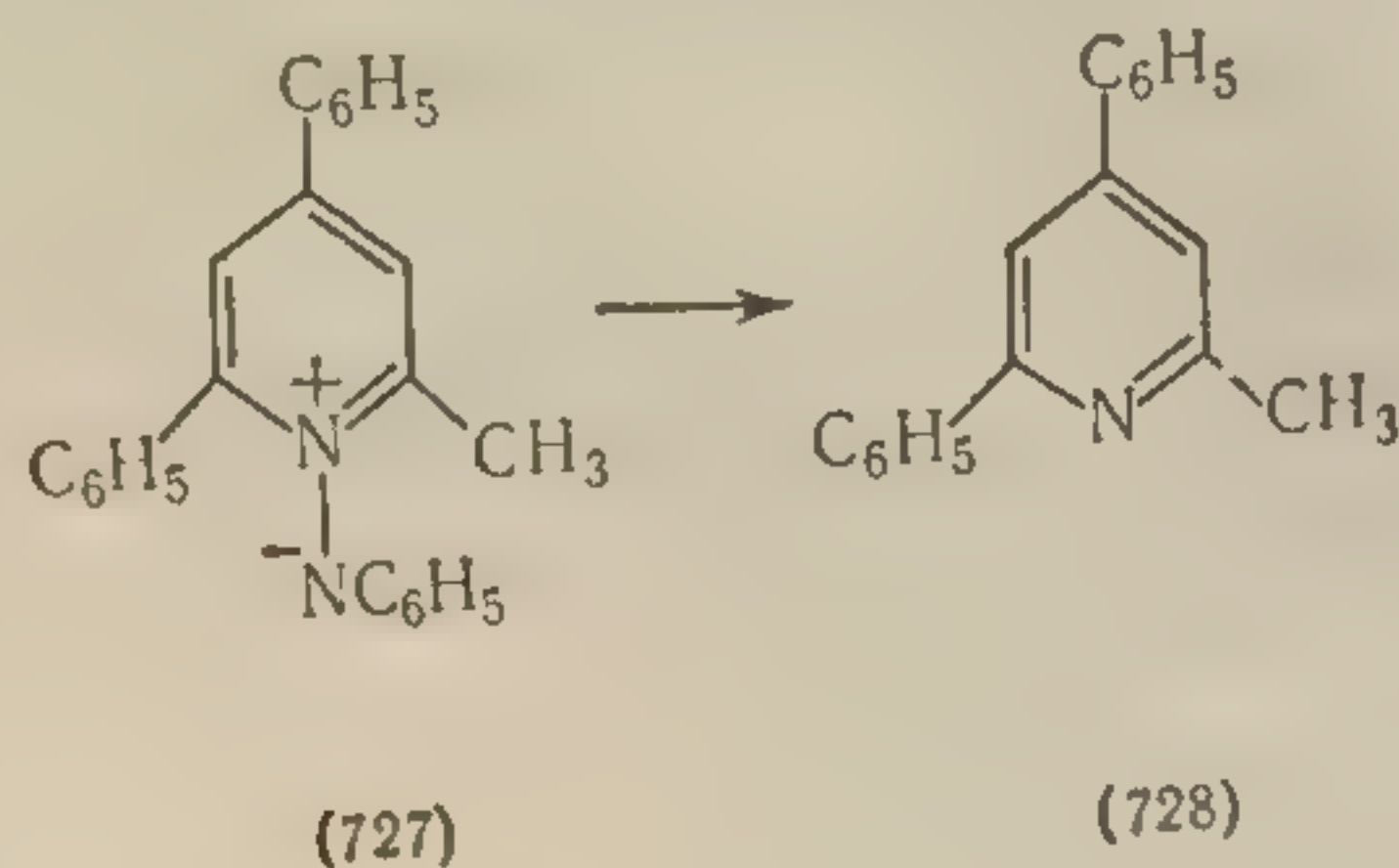


(730)

Отщепление
пиридиния (и
ионов N-ами
труднее, но,
цательная гр
ваться устой
отщепления
группами,
ные ионы
примеры
стает с пов
заряда (ср
ионы типа
Реакции
агентами.

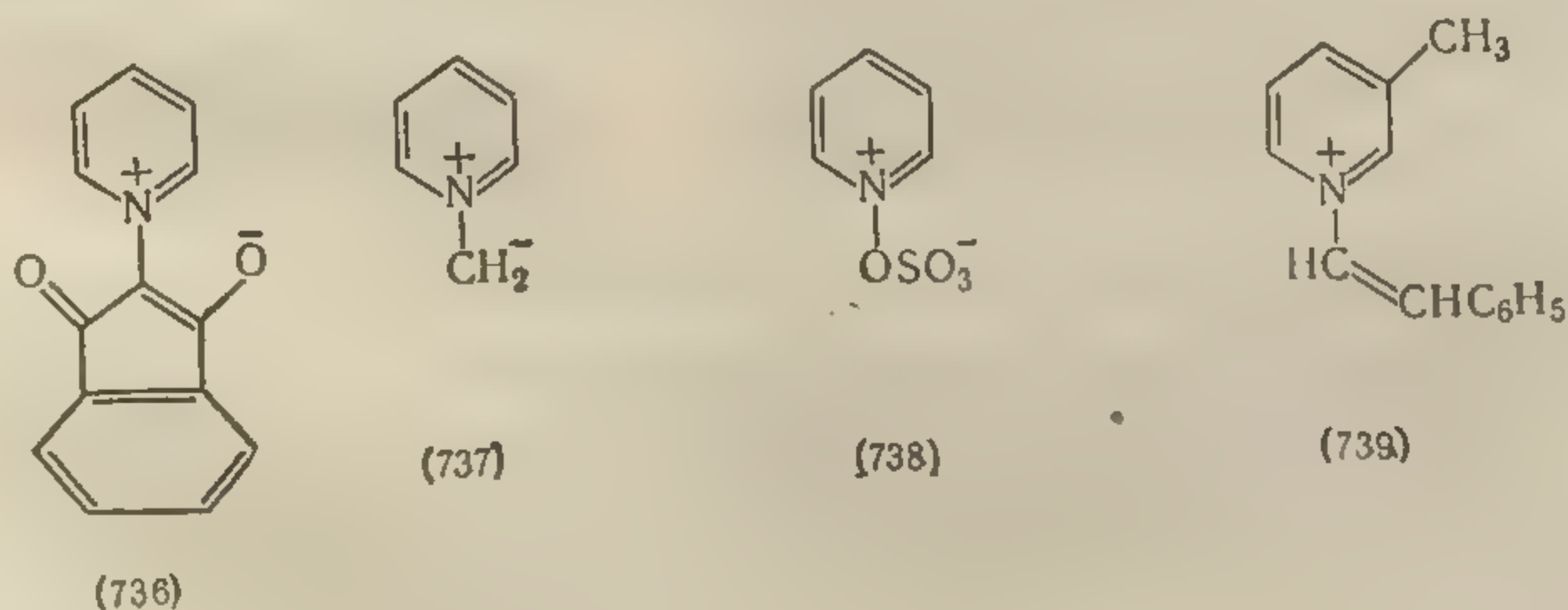


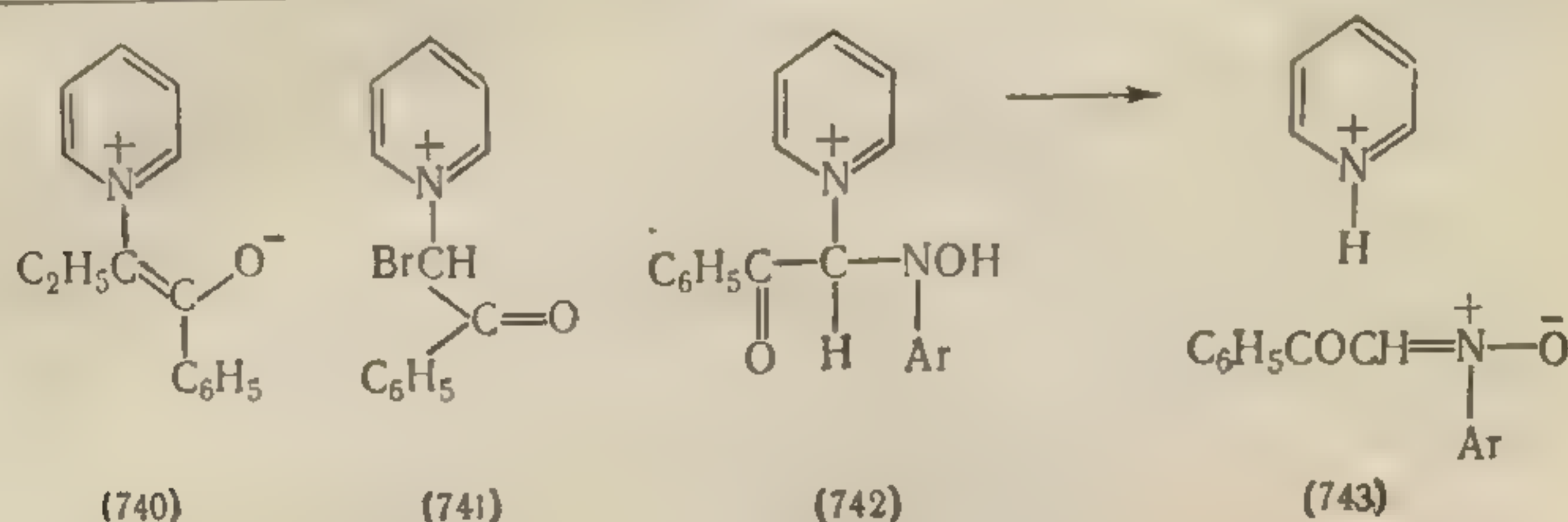
(736)



Отщепление протона от заместителей у азота. Ионы N-окси-пиридиния (729) легко отщепляют протон, образуя N-окиси. Для ионов N-аминопиридиния (730) отщепление протона происходит труднее, но, если к азоту аминогруппы присоединена электроотрицательная группа [$Y = \text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_5$, COR , $\text{C}_6\text{H}_3(\text{NO}_2)_2$], могут образоваться устойчивые биполярные ионы (731). Подобно этому легкость отщепления протона от атома углерода определяется другими группами, связанными с этим атомом (пример: 732). Илид-ные ионы могут быть выделены только в некоторых случаях (примеры: 733; $734 \leftrightarrow 735$; 736). Устойчивость илидов возрастает с повышением возможности делокализации отрицательного заряда (ср. $734 \leftrightarrow 735$; 736). Промежуточно могут образовываться ионы типа (737) (см. следующий раздел).

Реакции заместителей у атома азота с электрофильными агентами. При реакции N-окисей с протонными кислотами

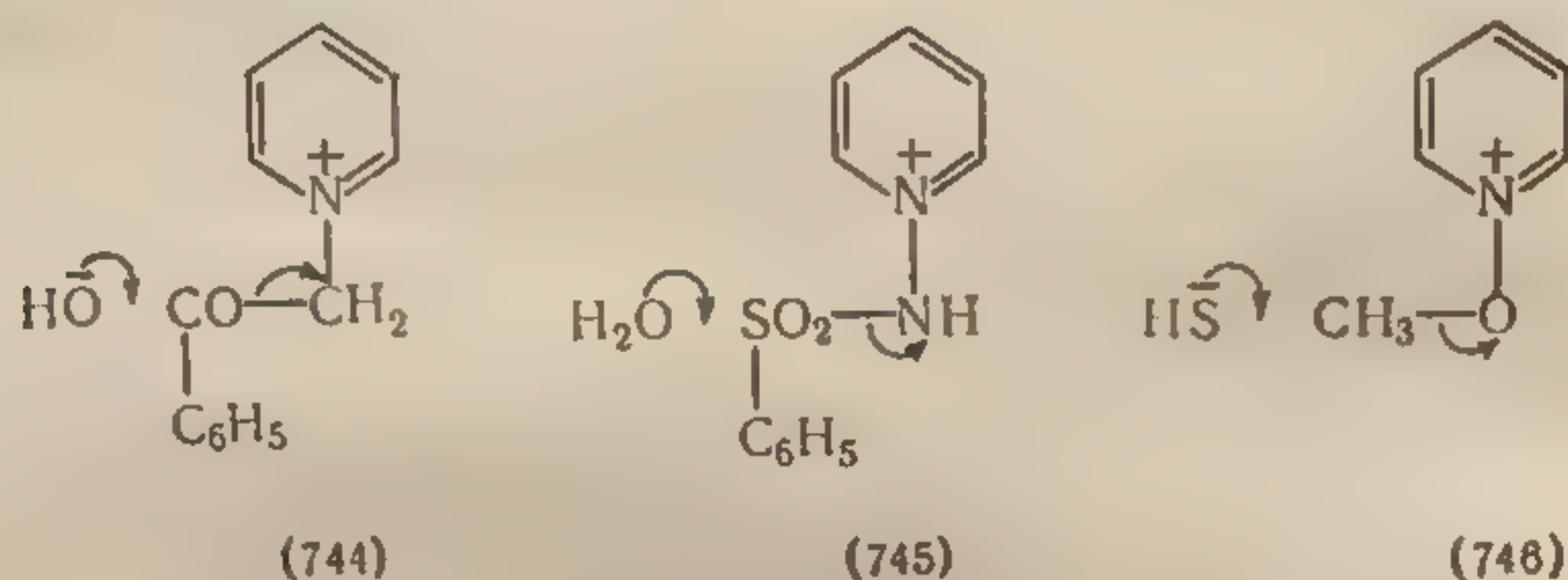




образуются соли N-оксипиридиния (729), с кислотами Льюиса — комплексы (пример: $\text{SO}_3 \rightarrow 738$), с алкилгалогенидами — соли N-алкоксипиридиния (725).

С протонными кислотами промежуточно образующиеся илидные ионы дают соли (732), которые могут конденсироваться с альдегидами (пример: ион 1,3-диметилпиридиния + $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO} + \text{NaOH} \rightarrow 739$), алкилироваться (пример: $734 + \text{C}_2\text{H}_5\text{Br} + \text{OH}^- \rightarrow 740$), галогенироваться [$(734) + \text{Br}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{C}_6\text{H}_5\text{COCHO} + \text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ при 20° , вероятно, через (741)] и конденсироваться с нитрозосоединениями [$(734) + \text{C}_6\text{H}_5\text{NO} \rightarrow (742 \rightarrow 743)$].

N-Имиды образуют соли с кислотами ($731 \rightarrow 730$) и могут ацилироваться (пример: пиридин-N-имид + *n*-толуолсульфохлорид $\rightarrow 731$; $\text{Y} = \text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$).



Другие реакции. При атаке нуклеофильными агентами вследствие относительной устойчивости промежуточно образующихся ионов может отрываться часть молекулы заместителя, находящегося у атома азота [примеры: (744) \rightarrow ион N-метилпиридиния + $\text{C}_6\text{H}_5\text{COO}^-$; (504) + $\text{OH}^- \rightarrow$ ион N-метилпиридиния + 1-метилпирон-2; (745) \rightarrow ион N-аминопиридиния + $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_3\text{H}$; (746) \rightarrow N-окись пиридина + CH_3SH].

МЕТОДЫ СИНТЕЗА РАЗЛИЧНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИДИНА

В предыдущих разделах описаны реакции заместителей. При этом рассматривались также методы получения замещенных соединений, как и в разделе реакций ароматических колец. Методы получения замещенных пиридинов для удобства сведены в таблицу.

| Замещающая группа | Прямое введение заместителя (R) * | Исходные вещества или процессы |
|---|-----------------------------------|--|
| Ацилокси | — | Оксисоединения (стр. 88—91), N-окиси (стр. 103) |
| Альдегидная | — | Окисление (стр. 79), галогенопроизводные (стр. 87) |
| Алкокси | — | Нитро- (стр. 87), окси- (стр. 89) и галогенопроизводные (стр. 85), пиридоны (стр. 103) |
| Алкил | Стр. 66—70, R | Соединения пиридиния (стр. 103), алкилпроизводные (стр. 79) |
| Алкиламино | — | Амины (стр. 94) |
| Алкилтио | — | Галогено- (стр. 85) и тиокарбонильные (стр. 71, 98) соединения |
| Амино | Стр. 64, R | Галогено- (стр. 85—86), амидо- (стр. 100) и нитропроизводные (стр. 87) |
| Арил | Стр. 66, 70, R | — |
| Азо | — | Нитро- (стр. 87) и аминопроизводные (стр. 94) |
| Карбоновые кислоты, сложные эфиры и т. д. | R | Окисление (стр. 77, 79), галогенопроизводные (стр. 85), алкилпроизводные (стр. 79) |
| Циан | — | Соли пиридиния (стр. 69), карбоновые кислоты (стр. 100), сульфокислоты (стр. 98), галогенопроизводные (стр. 85—86), винильные соединения (стр. 101), соединения Райссерта (стр. 110) |
| Галоген | Стр. 59, 70, 76 | N-Окиси (стр. 66), нитропроизводные (стр. 87), пироны и пиридоны (стр. 92), амины (стр. 94) |
| Гидразино | — | Нитрамины (стр. 88), галогено- (стр. 85) и нитропроизводные (стр. 87) |
| Гидроксил спиртовый | — | Алкильные (стр. 79) и винильные соединения (стр. 101), карбоновые кислоты (стр. 99) |
| Гидроксил фенольный | — | Галогенопроизводные (стр. 86), сульфокислоты (стр. 98) |
| Имино | — | Амины (стр. 95) |
| Кето | R | Алкильные соединения (стр. 79), сложные эфиры (стр. 100) |
| Меркапто | — | Галогенопроизводные (стр. 85) |
| Нитро | Стр. 59, 76 | Амины (стр. 94) |
| Нитрозо | Стр. 60 | — |

| Замещающая группа | Прямое введение заместителя (R) * | Исходные вещества или процессы |
|-------------------|-----------------------------------|--|
| Сульфоксил | Стр. 51, 76 | Галогенопроизводные (стр. 85), тиокарбонильные (стр. 98) и винильные (стр. 101) соединения |
| Тиокарбонил | — | Галогенопроизводные (стр. 85), пироны и пиридоны (стр. 92) |
| Винильная | — | Алкил- (стр. 80) и оксипроизводные (стр. 90) |

* R означает, что соединения, содержащие подобные заместители, обычно получают путем синтеза гетероциклических колец (стр. 33—46).

Наиболее распространенными являются следующие методы введения заместителей в различные положения пиридинового кольца:

В положение 2 заместители часто вводятся по реакции Чичибабина [получение 2-аминопиридинов (стр. 64)]. Эти соединения можно превращать в 2-галогенопроизводные и пиридоны-2 (стр. 84—90), которые могут использоваться в дальнейших реакциях.

В положение 4 заместители чаще всего вводятся путем дальнейших превращений легко образующегося хлоргидрата хлористого 1-(4'-пиридил)пиридиния (стр. 95) и N-окиси 4-нитропиридина (стр. 87).

В положение 3 заместители вводятся с большим трудом. Пиридины можно галогенировать, нитровать и сульфировать в положение 3, но с небольшими выходами. Однако если в положении 2 находится активирующий заместитель (который затем может быть удален), то удастся получить лучшие выходы. Полученные 3-нитро- и 3-галогенопиридины можно превращать в другие соединения обычными методами, применяемыми в химии бензоидных соединений. 3-Аминопиридин может быть получен гофмановским расщеплением никотинамида или по реакции Курциуса.

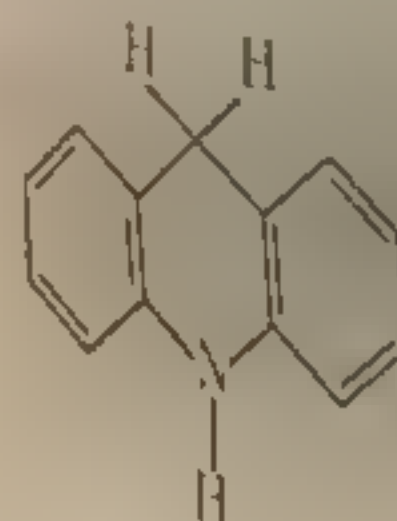
РЕАКЦИИ НЕАРОМАТИЧЕСКИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Дигидропроизводные рассматриваются отдельно от тетра- и гексагидропроизводных, поскольку химические свойства дигидропроизводных близки к свойствам ароматических соединений. Некоторые дигидропроизводные, которые находятся в равновесии с ароматическими соединениями, например псевдооснования (747 \rightleftharpoons 748), были рассмотрены в разделе «Реакции ароматических колец» (стр. 62).

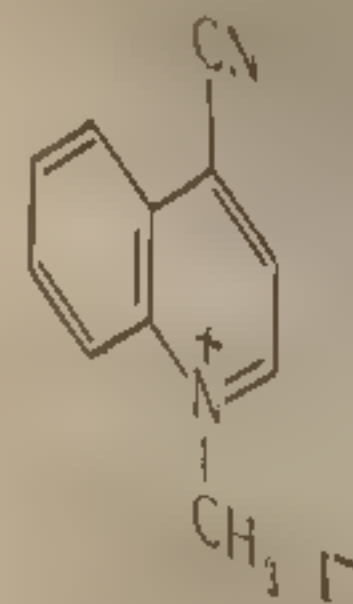


(747)

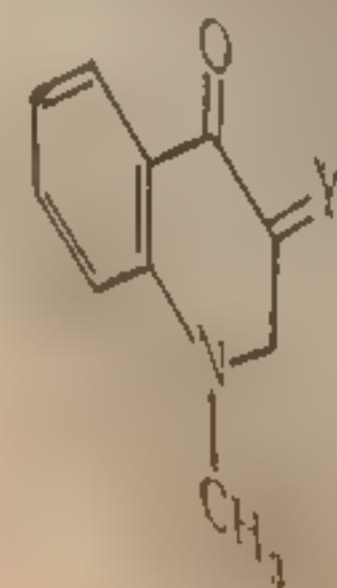
Таутомерия. могут существовать (ср. стр. 23); в обладать форма с кольцевым гетероциклическим алифатическим главным образом, однако в этом соединения со сложными пиридинами могут (750) и (751).



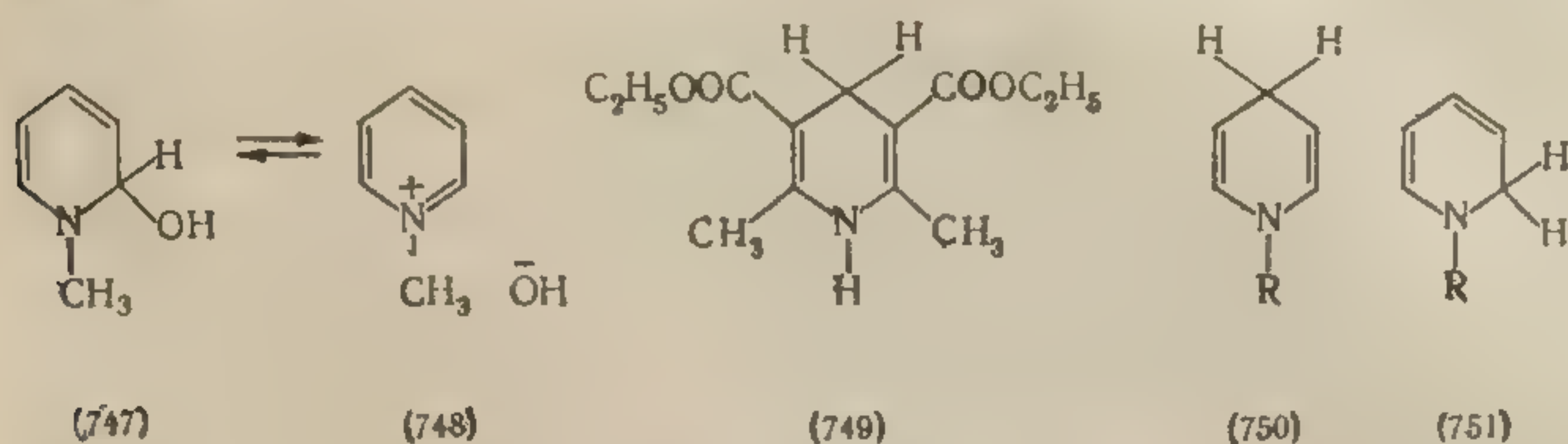
(752)



(757)

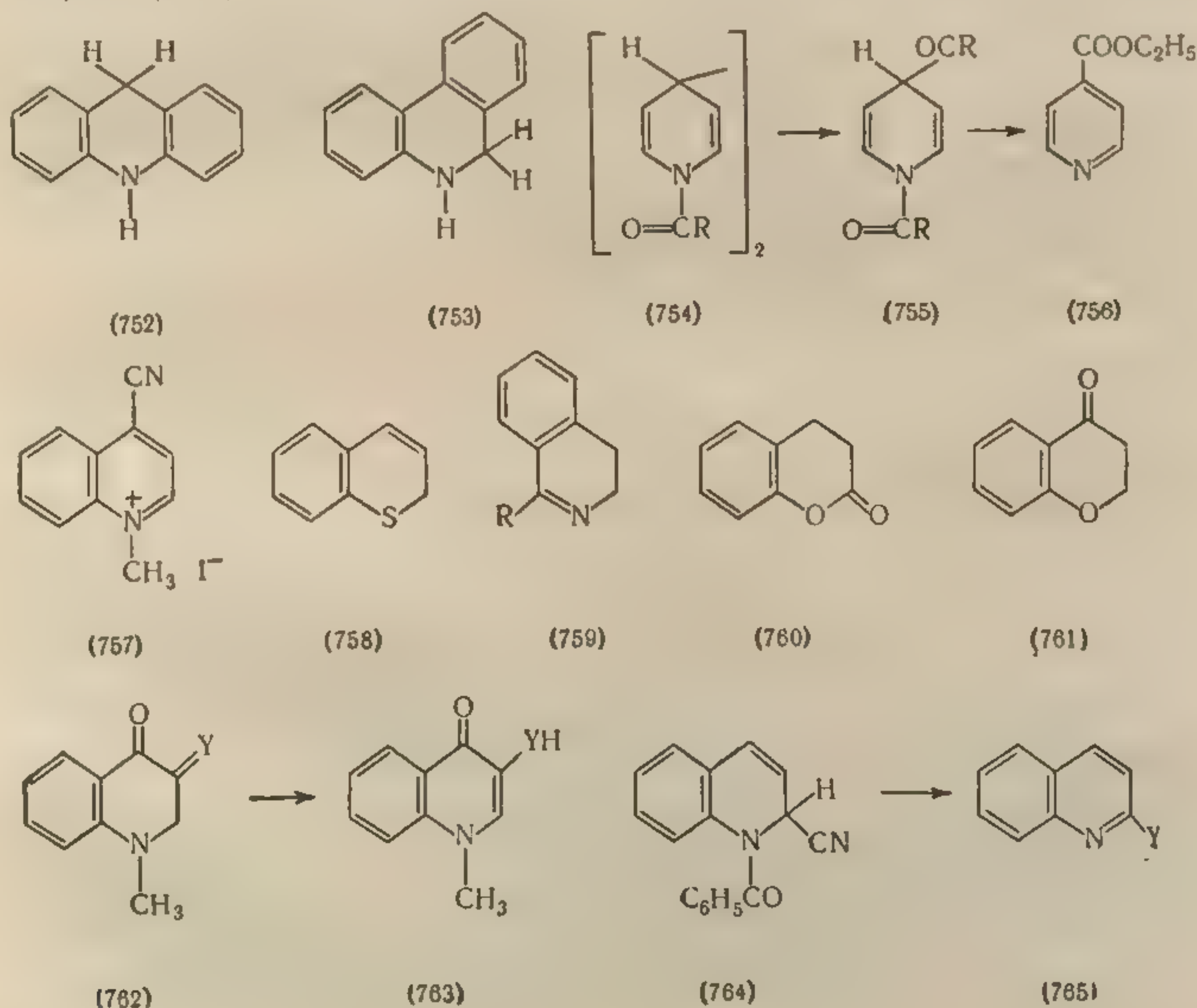


(762)

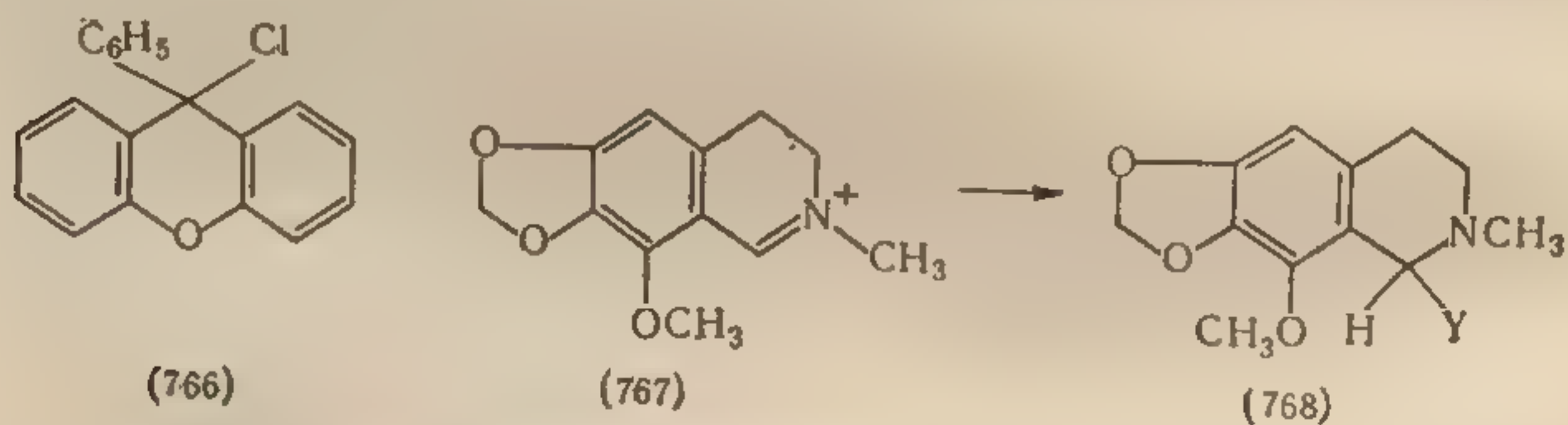


ДИГИДРОПРОИЗВОДНЫЕ

Таутомерия. Незамещенные у атома азота дигидропиридины могут существовать по крайней мере в пяти таутомерных формах (ср. стр. 23); в отсутствие стабилизирующих групп должна преобладать форма, в которой не имеется атома водорода, связанного с кольцевым гетероатомом (виниламины \rightarrow имины в химии соединений алифатического ряда). Соединение (749), которое находится главным образом в указанной форме [60], является исключением, однако в этом случае двойная связь стабилизируется путем сопряжения со сложноэфирными группами. N-Замещенные дигидропиридины могут существовать по крайней мере в двух формах — (750) и (751).



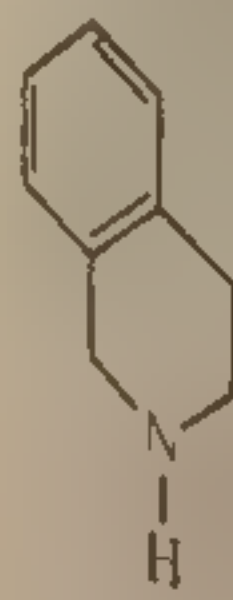
Ароматизация. 9,10-Дигидроакридины (пример: 752) и 5,6-дигидрофенантридины (пример: 753) окисляются на воздухе или другими окислителями (например CrO_3) до полностью ароматизированных структур. Дигидропиридины, 1,2-дигидрохинолины, 1,2-дигидроизохинолины, 9,10-дигидроакридины, пираны и хроманы также очень легко окисляются (например, N_2O_4 — NO часто применяют для окисления дигидропиридинов). Синтезы, которые должны привести к дигидропроизводным, часто дают полностью ароматизированные структуры (ср. стр. 39). Эти соединения иногда диспропорционируются [пример: (749) \rightarrow 2 моля соответствующего производного пиридина и 1 моль пиперидина]. Дигидропиридины, замещенные в положении 1, ароматизируются различными путями [примеры: (754; $\text{R} = \text{CH}_3, \text{OC}_2\text{H}_5$) при $200^\circ \rightarrow$ пиридин + (755; $\text{R} = \text{CH}_3, \text{OC}_2\text{H}_5$); (755; $\text{R} = \text{OC}_2\text{H}_5$) + S при $200^\circ \rightarrow$ 756; (755; $\text{R} = \text{CH}_3$) + Zn + $\text{CH}_3\text{COOH} \rightarrow$ 4-этилпиридин; (754; $\text{R} = =\text{CH})_3 + \text{O}_2 + \text{OH}^- \rightarrow$ 4,4'-дипиридил; (382) + $\text{I}_2 \rightarrow$ (757)]. Легко ароматизируются также пираны (ср. стр. 40) и тиапираны [пример: (758) + $\text{S}_2\text{Cl}_2 \rightarrow$ ион бензтиапирилия] [61]. 3,4-Дигидроизохинолины (пример: 759), 3,4-дигидрокумарины (пример: 760) и 2,3-дигидрохромоны (пример: 761) ароматизируются при окислении или дегидрогенизации в более жестких условиях (например, S или Se при 300° , Pd при 200°). Соединения типа (762) могут ароматизироваться при изомеризации (762 \rightarrow 763; $\text{Y} = \text{CHR}, \text{NR}$) [62]. 1-Бензил-2-циан-1,2-дигидрохинолины и соответствующие изохинолины (соединения Райссера) (ср. стр. 69) расщепляются при действии кислот на альдегиды и 2-хинолин- или 1-изохинолинкарбоновые кислоты (пример: 764 \rightarrow 765; $\text{Y} = \text{COOH}$). При действии пятихлористого фосфора соединения Райссера дают 2-цианхинолины или 1-цианизохинолины (пример: 764 \rightarrow 765; $\text{Y} = \text{CN}$).



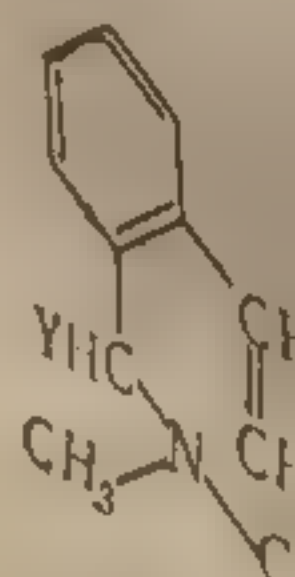
Другие реакции. Другие реакции дигидропроизводных протекают аналогично известным реакциям их алифатических аналогов при условии, что им не препятствуют описанные выше реакции ароматизации. Так, для 2,3-дигидрохромонов (761) характерны реакции кетонов, 3,4-дигидрокумарины (760) ведут себя как лактоны, а 5,6-дигидрофенантридины (753) реагируют подобно алкиламинам. В присутствии серебра 9-хлор-9-арилксантаны (766) отщепляют хлор при гомолитическом разрыве $\text{C}-\text{Cl}$ -связи и дают

свободн...
линолины...
четвертич...
чей образу...
котарни...
или диспро...
взаимодей...
(767) + R...
= CH_2COO
 \rightarrow (768; Y...
Псевдо...
крытой це...
производн...
Дигидро...
ропроизвод...
ствующий

Аромат...
встречается...
нее, чем...
[пример...
+ Pd при ...



(769)



(774)

Размык...
теми же м...
соединений

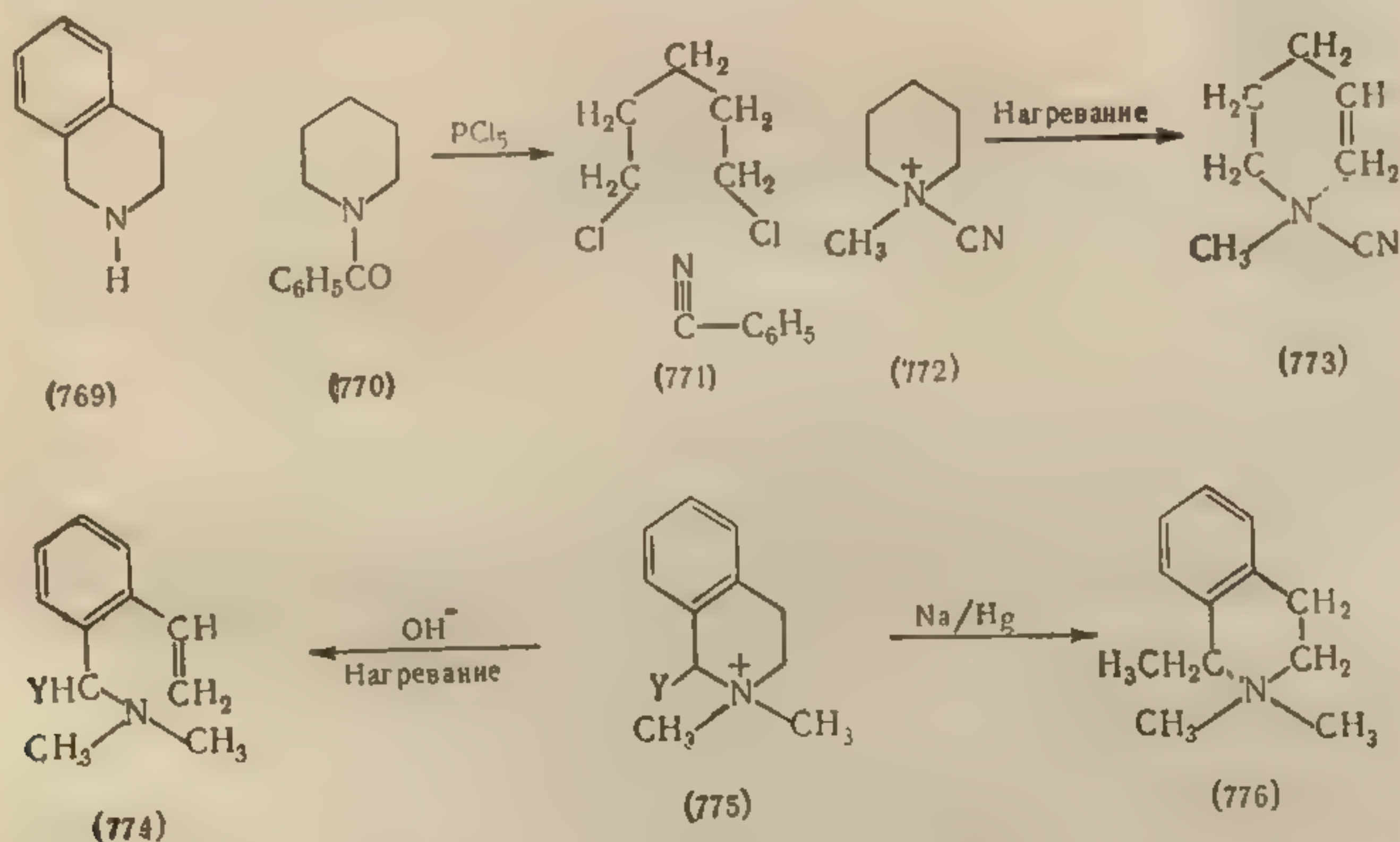
свободные радикалы [ср. $(C_6H_5)_3CCl \rightarrow (C_6H_5)_3C\cdot$]. 3,4-Дигидрохинолины (пример: 759) имеют основной характер и образуют четвертичные соли (пример: 767). Эти соли при действии щелочей образуют псевдооснования карбиноламинного типа [например котарнин (768); $Y = OH$], которые могут окисляться в лактамы или диспропорционируются при стоянии. Четвертичные соли могут взаимодействовать также с нуклеофильными агентами [примеры: $(767) + RMgBr \rightarrow (768; Y = R)$; $(767) + CH_3COCH_3 \rightarrow (768; Y = CH_2COCN_3)$; $(767) + CN^- \rightarrow (768; Y = CN)$; $(767) + RNH_2 \rightarrow (768; Y = NHR)$].

Псевдооснования находятся в равновесии с соединениями с открытой цепью, так как при этом можно получать альдегидные производные.

Дигидропроизводные можно восстановить до тетра- и гексагидропроизводных обычными способами [пример: $(759) \rightarrow$ соответствующий тетрагидроизохинолин с H_2/Pd , $Na/Hg-C_2H_5OH$ и т. д.].

ТЕТРА- И ГЕКСАГИДРОПРОИЗВОДНЫЕ

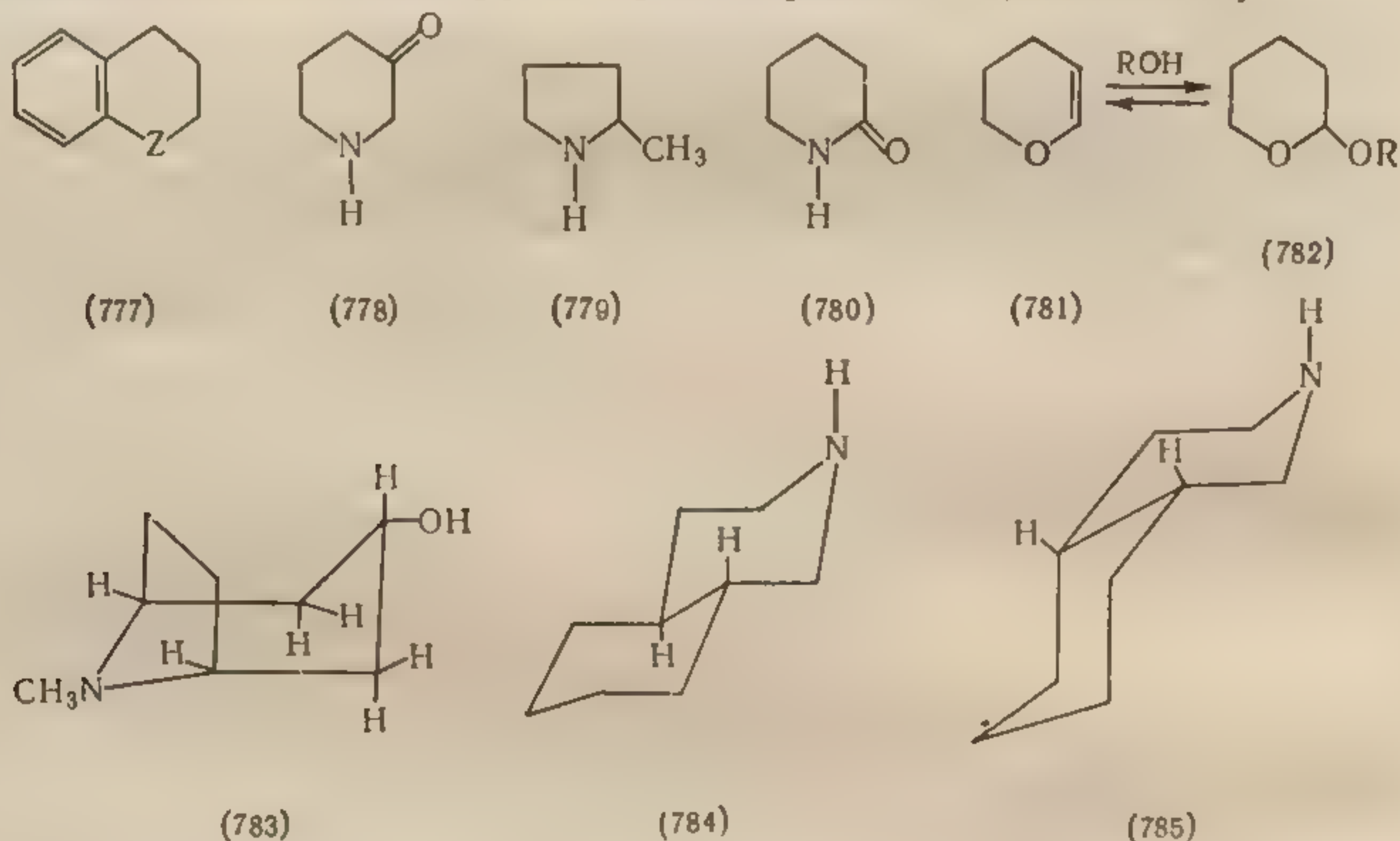
Ароматизация. Ароматизация тетра- и гексагидропроизводных встречается довольно часто, однако она происходит гораздо труднее, чем ароматизация соответствующих дигидропроизводных [примеры: $(769) + KMnO_4$ или $I_2 \rightarrow$ изохинолин; пиперидины + Pd при $250^\circ \rightarrow$ пиридины].



Размыкание цикла. Размыкание цикла часто осуществляют теми же методами, которые применяются в химии алифатических соединений: два типа расщепления Брауна [примеры: $(770) \rightarrow$

→ 771); (772 → 773)]; исчерпывающее метилирование по Гофману [пример: (775; $Y = H$) → (774; $Y = H$)]; реакция Эмде [(775; $Y = CH_3$) → (776)]; при реакции Эмде часто образуются иные продукты или смеси [пример: (755; $Y = CH_3$) → (774; $Y = CH_3$)]. Кольца циклических эфиров раскрываются легче, чем в ациклическом ряду. Например тетрагидропиран при действии водной соляной кислоты при 100° дает $Cl(CH_2)_5Cl$.

Другие реакции. Другие реакции соединений такого типа обычно сходны с реакциями соединений алифатического ряда: 1,2,3,4-тетрагидрохинолин (777; $Z = NH$) представляет собой N-алкиланилин, хроман (777; $Z = O$) — ариловый эфир; пиперидон-3 (778) — аминокетон [хотя при восстановлении по Клеменсену он дает 2-метилпирролидин (779)]; пиперидон-2 (780) — лактам, Δ^2 -дигидропиран (781) — эфир енола, который, как и другие эфиры енолов, присоединяет окисоединения (гидроксильные группы таким образом могут быть замещены), давая аддукты (782), которые вновь диссоциируют при нагревании (782 → 781).



Сtereoхимия. В то время как ароматические соединения имеют плоскую структуру, частично и полностью гидрированные шестичленные циклы являются неплоскими. Молекулы пиперидина и морфолина имеют конфигурацию кресла, и атом водорода, связанный с атомом азота, является аксиальным [63]. Ди- и полизамещенные пиперидины и тетрагидропираны существуют в *цис*- и *транс*-изомерных формах. Например, псевдотропин (783) и тропин отличаются друг от друга конфигурацией гидроксильной группы. Декагидроизохинолин встречается в виде *транс*- (784) и *цис*-изомеров (785), которые отличаются сочленением колец (ср. декалины).

Стерео-
ность ге-
соедине-
рически
шей степ-
перидин я
Кновенаге

1. Hay, H.
2. Klages
3. Traver
4. Larper
5. Brown
6. Несме
7. Hassel
8. Brown,
9. Hertog
10. Brown,
11. Simmo
- Soc., 7
12. Van Ar
13. Neelak
14. Ann., 604
15. Hense
16. Wising
17. Hafner
18. Kröhnk
19. Kröhnk
20. Kröhnk
21. Dimrot
22. Kröhnk
23. Dimrot
24. Dimrot
- 1668 (I
25. Dimrot
26. Westph
27. Hardeg
28. Badger
29. Hoeger
30. J. Chem.
31. Hands, I
32. Los, Sax
33. Boyd, J.
34. Mayer, M

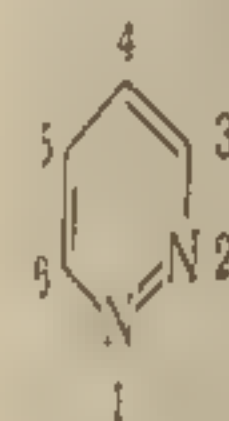
Стерические эффекты могут изменять реакционную способность гетероциклических соединений так же, как и алифатических соединений. Например, реакции, протекающие с пиперидином, стерически менее затруднены, и пиперидин обладает в большей степени нуклеофильным характером, чем диэтиламин (пиперидин является активным катализатором в реакциях Михаэля и Кновенагеля).

ЛИТЕРАТУРА

1. Hay, Haynes, J. Chem. Soc., 1958, 2231.
2. Klages, Träger, Chem. Ber., 86, 1327 (1953).
3. Traverso, Chem. Ber., 91, 1224 (1958).
4. Lappert, Proc. Chem. Soc., 121 (1957).
5. Brown, Nakagawa, J. Am. Chem. Soc., 78, 2197 (1956).
6. Несмеянов, Макарова, Толстая, Tetrahedron, 1, 145 (1957).
7. Hassel, Proc. Chem. Soc., 250 (1957).
8. Brown, Gintis, Podall, J. Am. Chem. Soc., 78, 5375 (1956).
9. Hertog, Van Der Plas, Buurman, Rec. trav. chim., 77, 963 (1958).
10. Brown, Kanner, J. Am. Chem. Soc., 75, 3865 (1953).
11. Simmons, Beck, Katz, Larson, Paulson, Sparks, J. Am. Chem. Soc., 79, 3429 (1957).
12. Van Ammers, Hertog, Rec. trav. chim., 77, 340 (1958).
13. Neelakahtan, J. Org. Chem., 23, 741 (1958).
14. Ann., 604, 221 (1957).
15. Hensel, Ann., 611, 97 (1958).
16. Wisinger, Ulrich, Helv. Chim. Acta, 39, 207 (1956).
17. Hafner, Angew. Chem., 67, 301 (1955).
18. Kröhnke, Ellegast, Ann., 600, 176 (1956).
19. Kröhnke, Vogt, Ann., 600, 211 (1956).
20. Kröhnke, Vogt, Ann., 600, 228 (1956).
21. Dimroth, Griegee, Chem. Ber., 90, 2207 (1957).
22. Kröhnke, Honig, Chem. Ber., 90, 2215 (1957).
23. Dimroth, Bröuning, Neubauer, Chem. Ber., 90, 1634 (1957).
24. Dimroth, Neubauer, Möllenkamp, Oosterloo, Chem. Ber., 90, 1668 (1957).
25. Dimroth, Freyschlag, Angew. Chem., 69, 95 (1957).
26. Westphal, Helger, Angew. Chem., 69, 139 (1957).
27. Hardegger, Nikles, Helv. Chim. Acta, 40, 2421 (1957).
28. Badger, Sasse, J. Chem. Soc., 1956, 616.
29. Hoegerle, Helv. Chim. Acta, 41, 539 (1958).
30. J. Chem. Soc., 1957, 521.
31. Hands, Katritzky, J. Chem. Soc., 1958, 1754.
32. Los, Saxena, Stafford, Proc. Chem. Soc., 352 (1957).
33. Boyd, J. Chem. Soc., 1958, 1978.
34. Mayer, Angew. Chem., 69, 481 (1957).

35. Berson, Cohen, J. Am. Chem. Soc., 78, 416 (1956).
36. Földi, Chem. and Ind., 684 (1958).
37. Wiberg, Shryne, Kitner, J. Am. Chem. Soc., 79, 3160 (1957).
38. Sowden, Davidson, J. Am. Chem. Soc., 78, 1294 (1956).
39. Boyer, Wolford, J. Org. Chem., 21, 1297 (1956).
40. Gardner, Katritzky, J. Chem. Soc., 1957, 4375.
41. Hertog, Buurman, Rec. trav. chim., 75, 257 (1956).
42. Mason, J. Chem. Soc., 1957, 4874.
43. Woods, J. Am. Chem. Soc., 80, 1440 (1958).
44. Jerchel, Fischer, Thomas, Chem. Ber., 89, 2921 (1956).
45. Jerchel, Jacob, Chem. Ber., 91, 1266 (1958).
46. Bayer, Wolford, J. Org. Chem., 21, 1297 (1956).
47. Jones, Katritzky, J. Chem. Soc., 1959, 1317.
48. Hünig, Angew. Chem., 70, 215 (1958).
49. Hünig, Fritsch, Ann., 609, 143, 172 (1957); Hünig, Balli, Ann., 609, 160 (1957).
50. Jones, Katritzky, J. Chem. Soc., 1958, 3610.
51. Green, Tons, J. Am. Chem. Soc., 78, 4896 (1956).
52. Stephenson, Sponer, J. Am. Chem. Soc., 79, 2050 (1957).
53. Ford, Mackay, J. Chem. Soc., 1958, 1294.
54. Trovanowsky, Bull. soc. chim., 420 (1955).
55. Wibaut, Heeringa, Rec. trav. chim., 74, 1003 (1955).
56. Profft, Schneider, J. prakt. Chem., 2, 316 (1955).
57. Kröhnke, Kichhöfer, Thoma, Chem. Ber., 88, 1117 (1955).
58. Kröhnke, Kichhöfer, Chem. Ber., 88, 1103 (1955).
59. Bradsher, Beavers, J. Am. Chem. Soc., 77, 4812 (1955).
60. Sims, Proc. Chem. Soc., 282 (1958).
61. Naturwiss., 44, 584 (1957).
62. Itteyerah, Mann, J. Chem. Soc., 1958, 467.
63. Aroney, Le Fevre, Proc. Chem. Soc., 82 (1958).

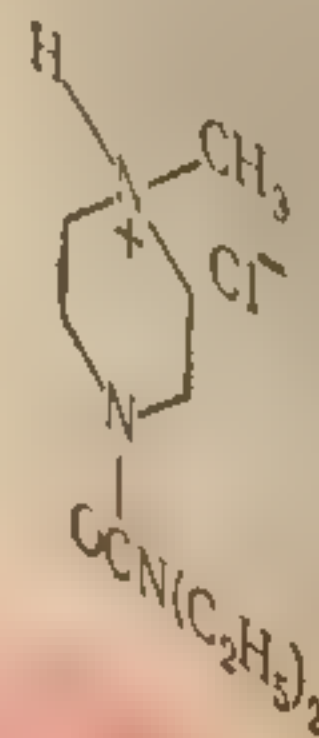
ШЕСТ



Пирдазин

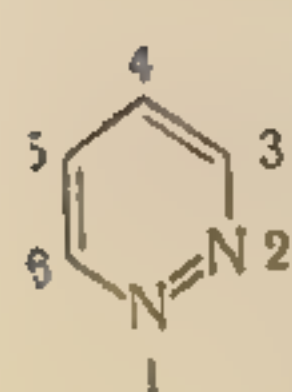
(.)

Диазин
систему ну
лиразин на
природе и
гидразид м
ингибитор
ными веще
(5)], другие
щества [на
(7), антиге
парат хлор



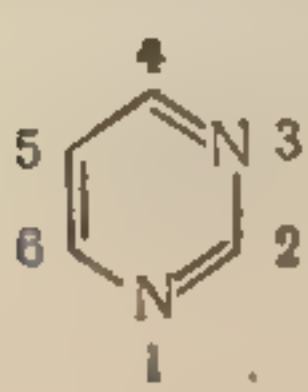
ШЕСТИЧЛЕННЫЕ ЦИКЛЫ С ДВУМЯ И БОЛЕЕ ГЕТЕРОАТОМАМИ

НОМЕНКЛАТУРА И ВАЖНЕЙШИЕ СОЕДИНЕНИЯ



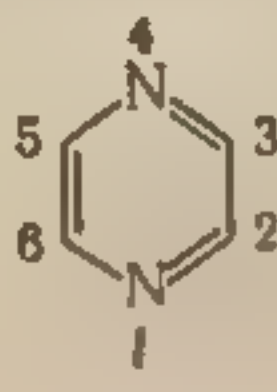
Пиридазин

(1)



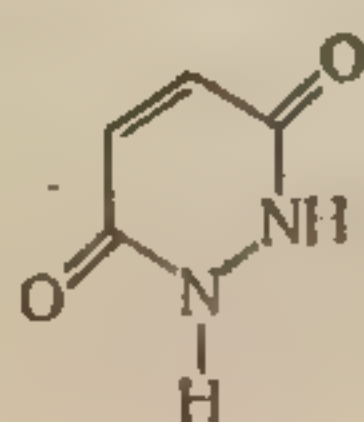
Пиримидин

(2)

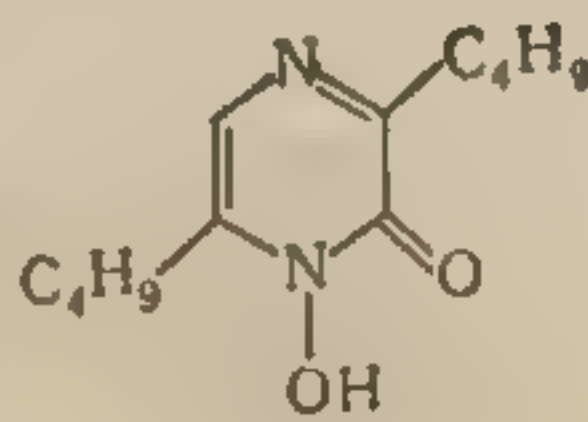


Пиразин

(3)

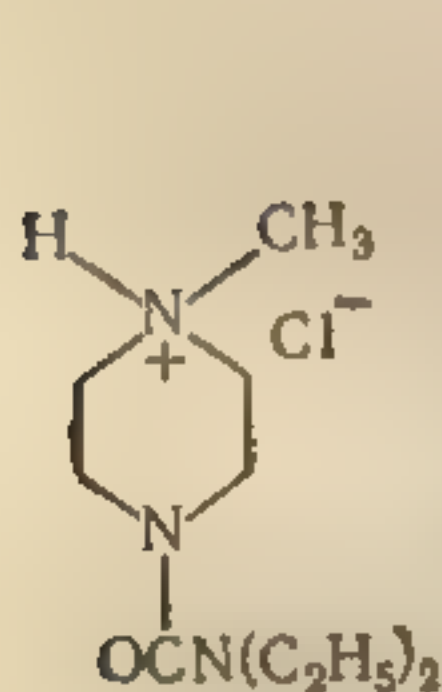


(4)

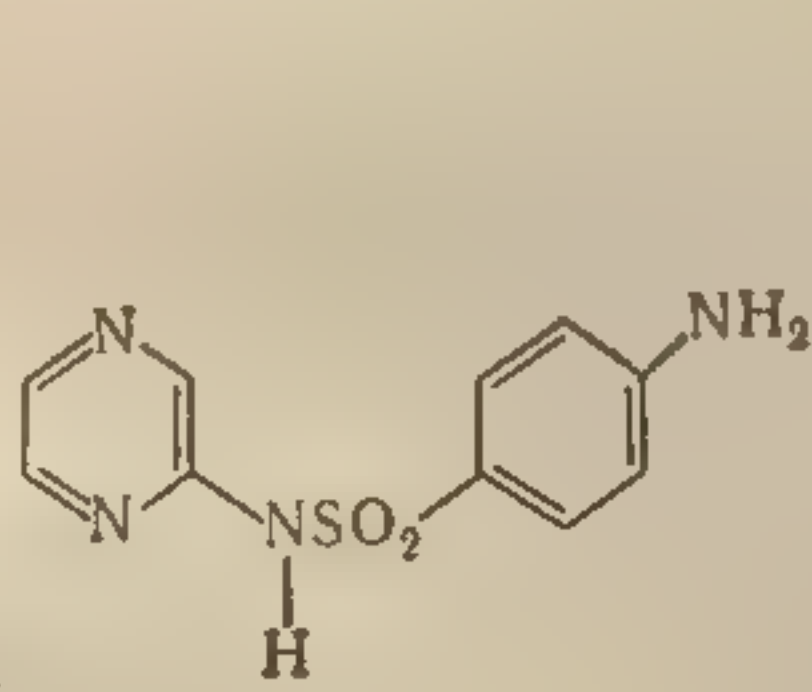


(5)

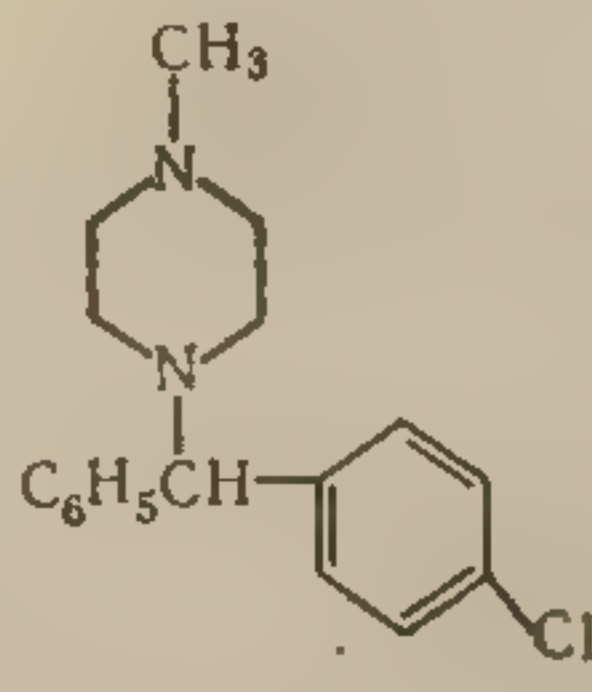
Диазины. Формулы (1—3) показывают три изомерных диазина, систему нумерации атомов и тривиальные названия. Гексагидропиразин называется пиперазином. Пиридазины не встречаются в природе и имеют небольшое практическое значение; например, гидразид малеиновой кислоты (4) применяется как избирательный ингибитор роста растений. Некоторые пиразины являются природными веществами [например, антибиотик аспергилловая кислота (5)], другие имеют значение как синтетические лекарственные вещества [например, бактериостатическое средство сульфapiразин (7), антигельминтное средство дитразин (6), антигистаминный препарат хлорциклизин (8)].



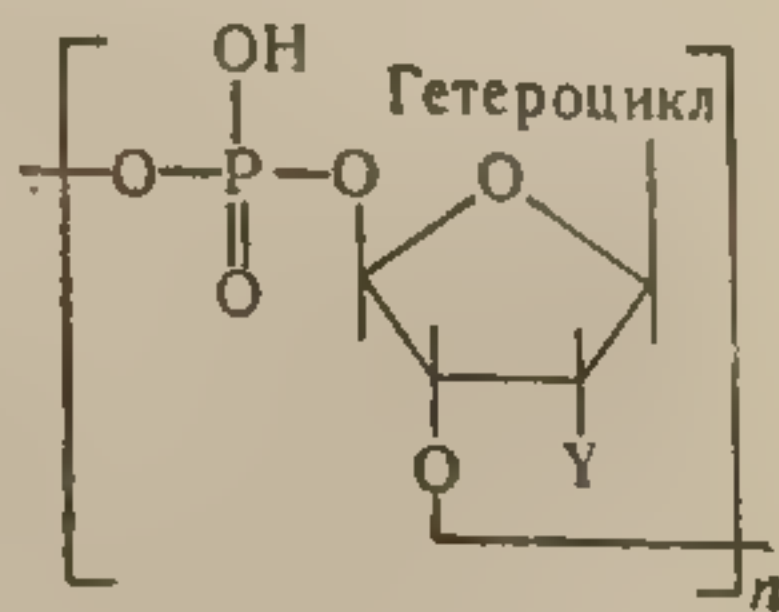
(6)



(7)

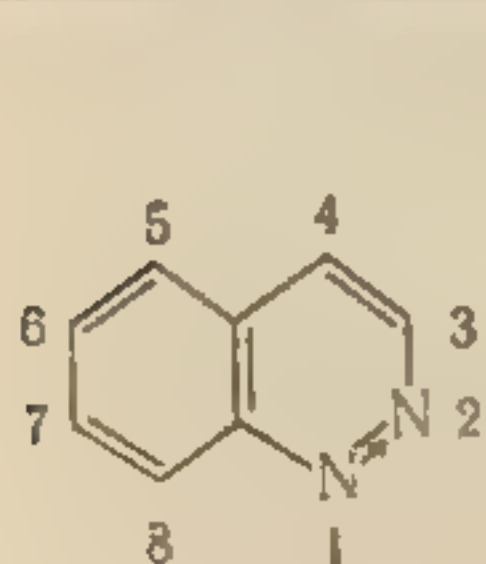


(8)

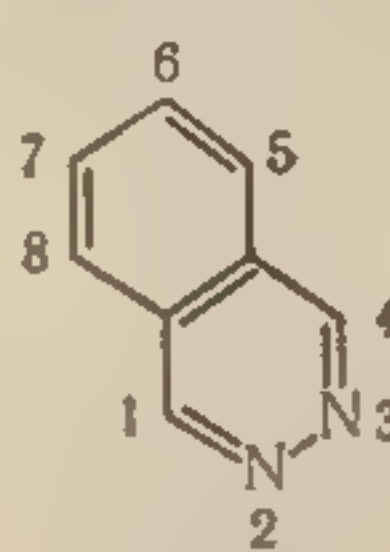


(9)

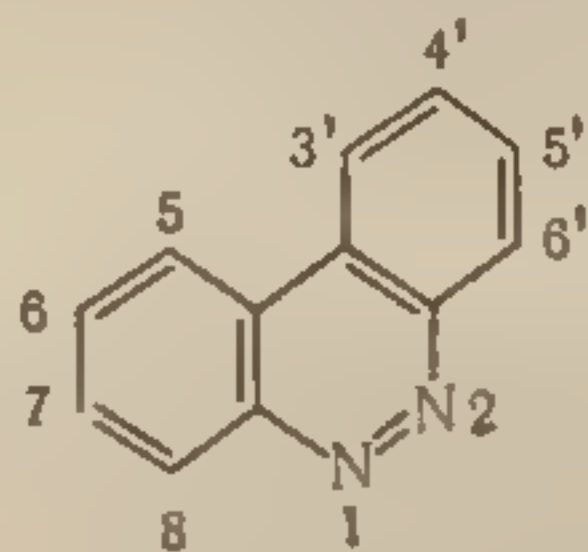
D-рибозу и урацил (10); дезоксирибонуклеиновые кислоты [ДНК (9; $Y = H$)] содержат 2-дезоксид-рибозу и тимин (11); оба типа кислот содержат также остаток фосфорной кислоты, цитозин (12), аденин (37, стр. 26) и гуанин (38; $Y = NH_2$; стр. 26). При мягком расщеплении нуклеиновых кислот образуются нуклеозиды, которые являются гликозидами пириимидина или пурина [примеры: уридин (13), цитидин (14; $Y = H$)], и нуклеотиды, которые представляют собой нуклеозидмонофосфаты [пример: цитидин-3'-фосфат (14; $Y = PO_3H_2$)]. Некоторые коферменты также имеют структуру, аналогичную нуклеиновым кислотам, например уридиндифосфатглюкоза [УДФГ (20)]; [ср. также коферменты I и II, стр. 216]. Многие производные барбитуровой кислоты (15) используются как снотворные средства, например веронал (16) и люминал (17); трипаноцидным средством является антрицид (19). Аллоксан (18) представляет собой продукт распада мочевой кислоты (35, стр. 26). Витамин B_1 (19, стр. 24) содержит пириимидиновое кольцо.



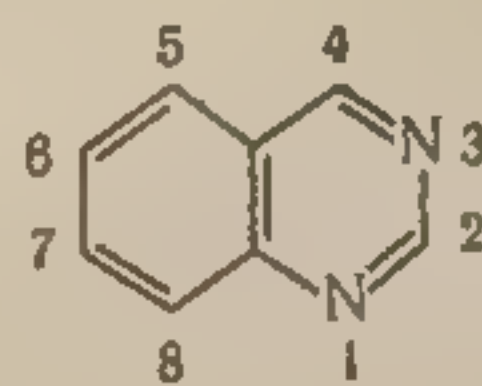
Циннолин
(21)



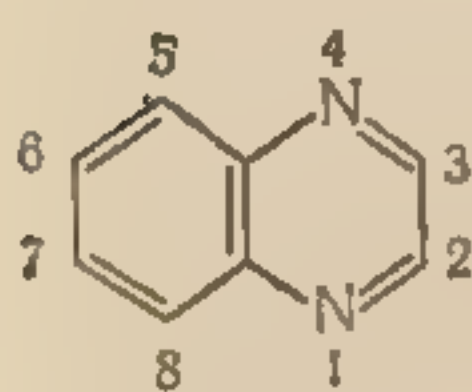
Фталазин
(22)



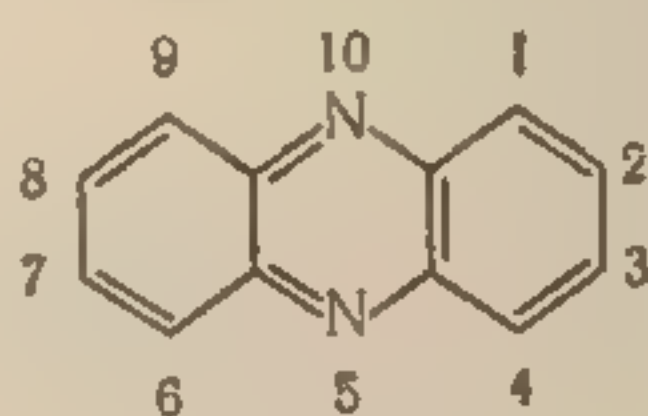
3,4-Бензоциннолин*
(23)



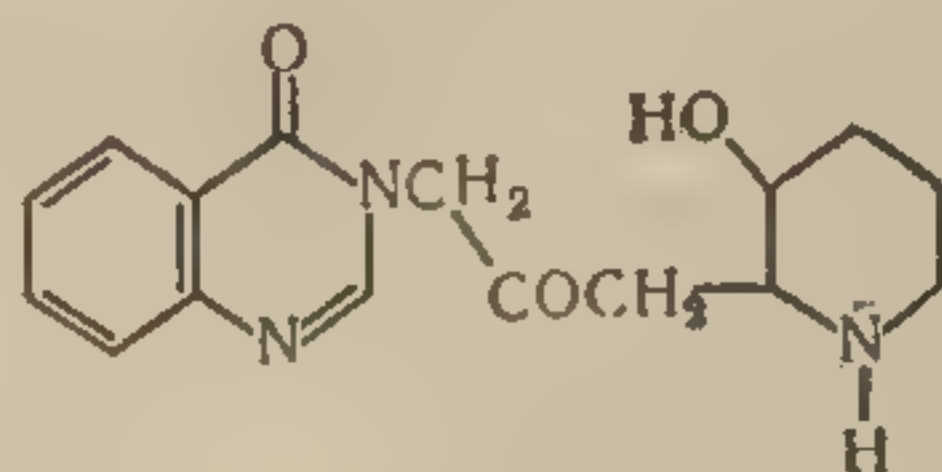
Хиназолин
(24)



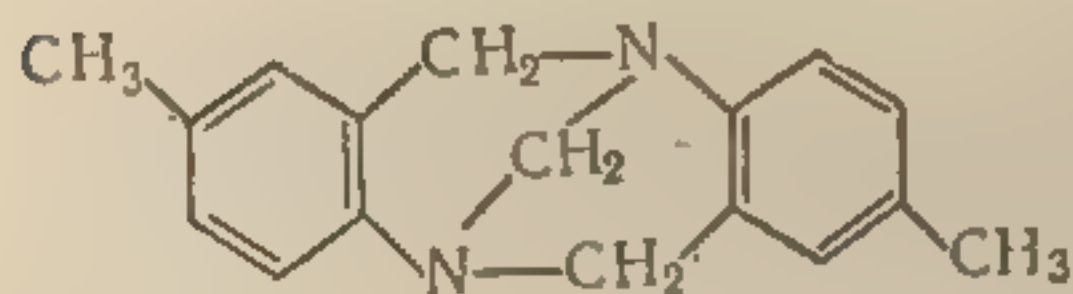
Хиноксалин
(25)



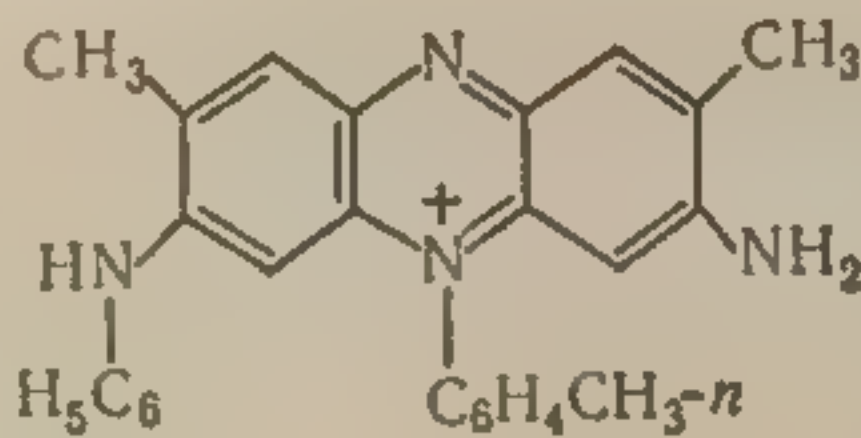
Феназин
(26)



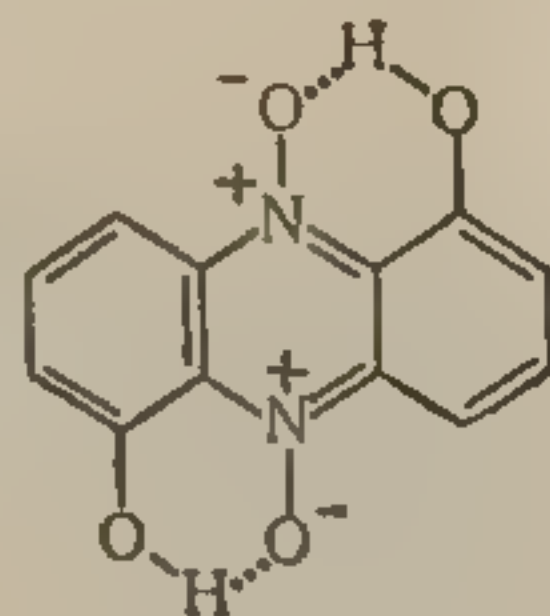
(27)



(28)



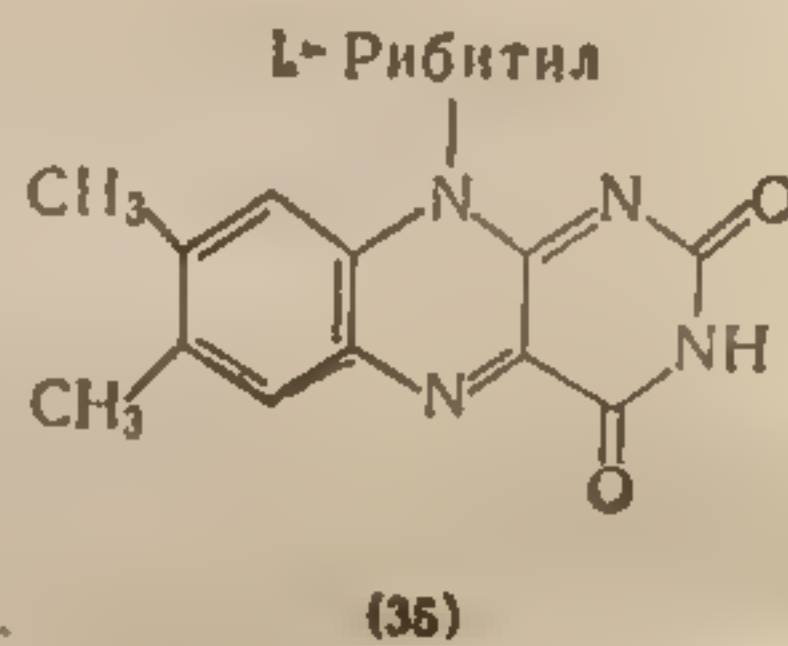
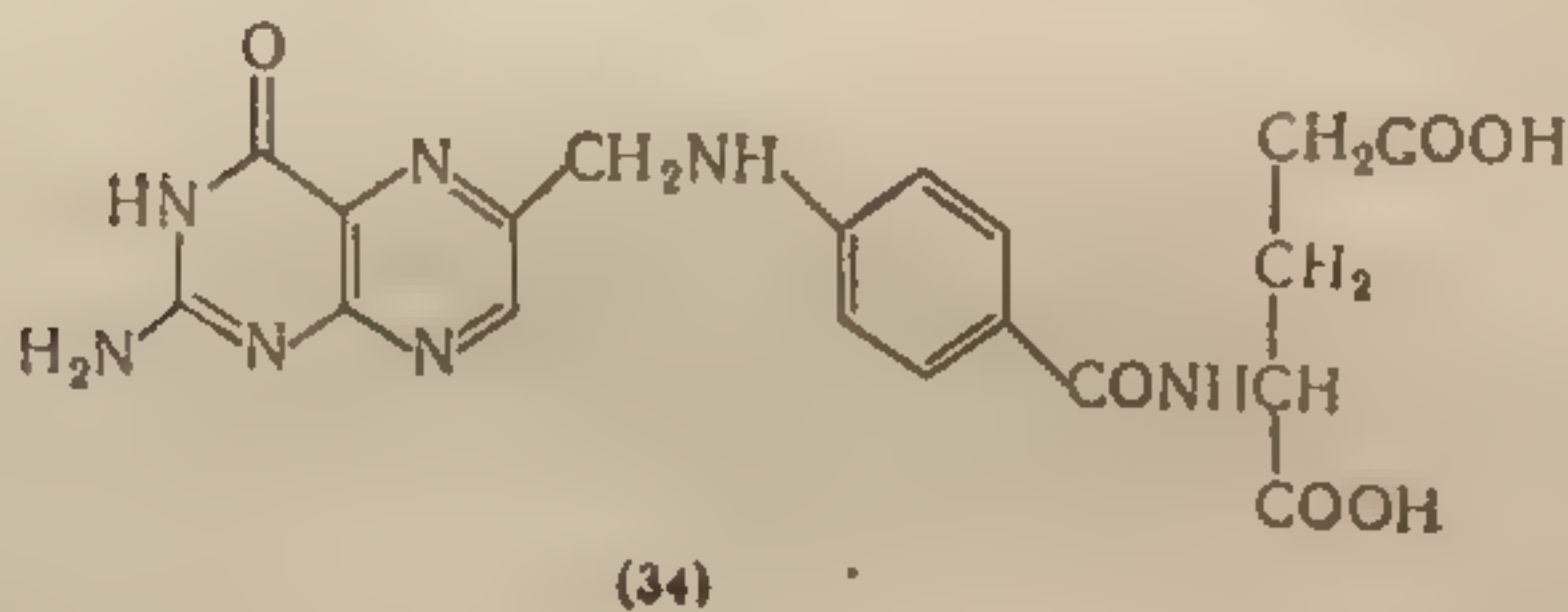
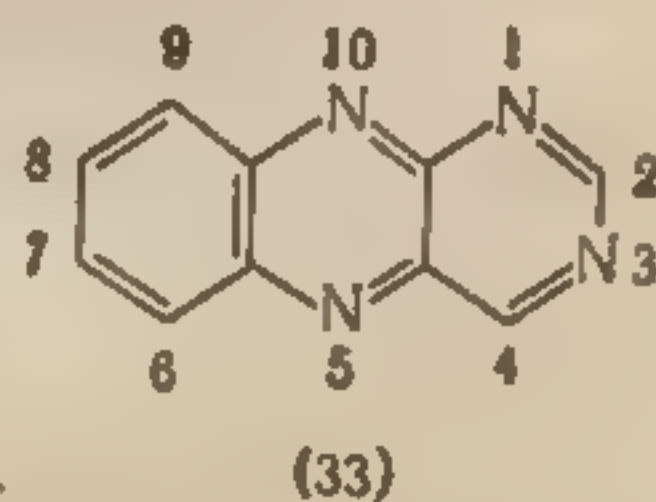
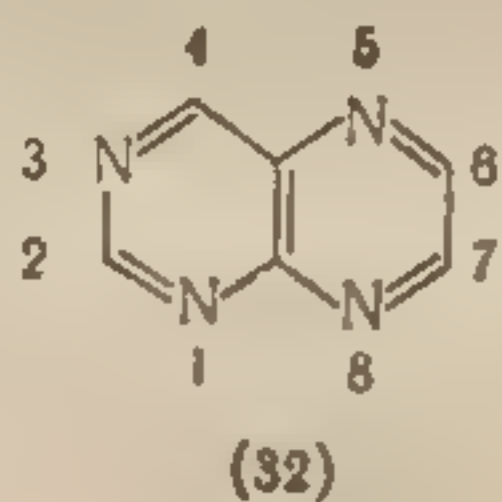
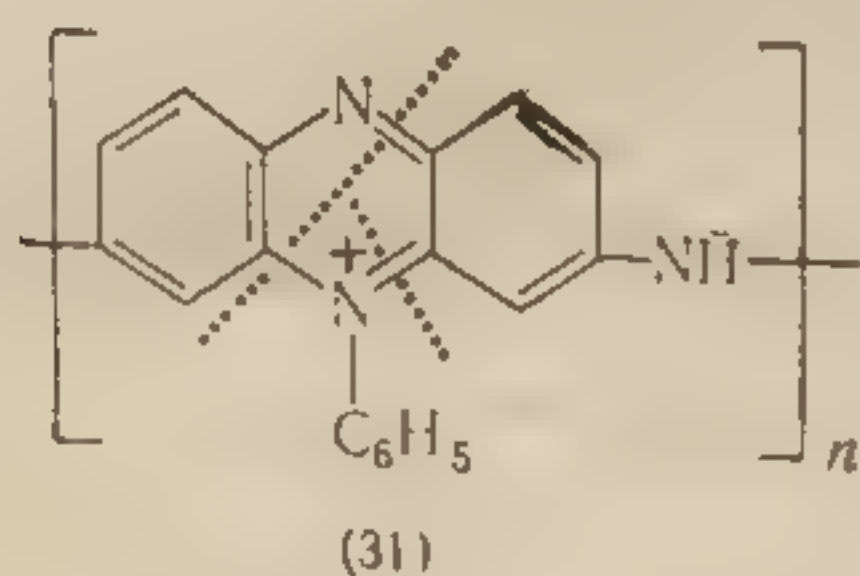
(29)



(30)

* В Chemical Abstracts используется название бензо[c]циннолин и другая нумерация атомов.

Бенздиазины. Тривиальные названия и система нумерации атомов бенздиазинов приведены в формулах (21) — (26). Производные бензпиридазина (21) — (23) не встречаются в природе и имеют небольшое практическое значение. К алкалоидам группы хинозалина относится фебрифугин (27). Разделение оснований Трегера (28) на изомеры доказывает пирамидальное распределение валентностей в атоме азота. Образование хиноксалинов (см. стр. 127) является характерным как для α -дикетонов, так и для *o*-диаминов. Феназиновые красители, например апосафранин (180, стр. 130), феносафранин (250; $Z = \text{NC}_6\text{H}_5$, $R = \text{H}$; стр. 138) и имеющий лишь историческое значение мовеин Перкина (29), применяются для окраски шелка, шерсти и (после предварительной обработки танином) хлопчатобумажных тканей. Индантрон является кубовым красителем (171, стр. 129). Некоторые феназины встречаются в природе, например, антибиотик иодинин (30). Полимерный краситель анилиновый черный, получаемый непосредственно на волокне при окислении сульфата анилина, возможно, имеет формулу (31) (пунктирными линиями отделены составные части).

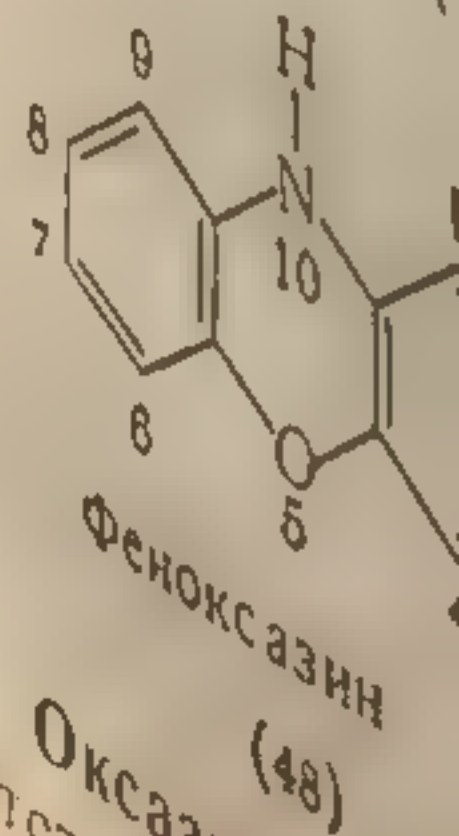
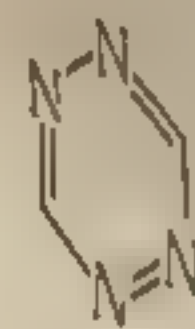


Другие конденсированные диазины. К этому классу соединений относятся производные пурина (см. стр. 215), птерицина (32) и аллоксазина (33), имеющие важное значение. Примерами птеринов являются ксантоптерин (2-амино-4,6-диоксиптеридин*) и лейкоптерин (2-амино-4,6,7-триоксиптеридин*) — пигменты крыльев бабочек. Ростовое вещество — фолиевая кислота — имеет структуру (34). Рибофлавин (35) — витамин В — представляет собой производное изоаллоксазина.

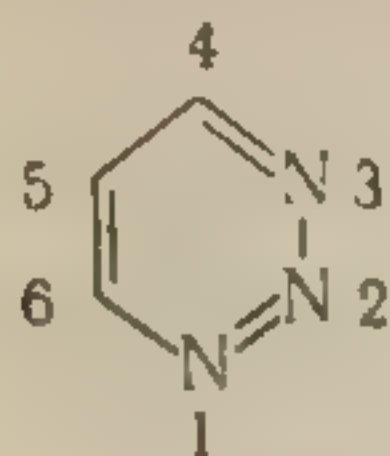
* Эти соединения, вероятно, существуют в таутомерной форме (ср. стр. 140).

Триазины и
циклы (36) — (38)
ным и симметри
симметричных 1,
названия; цианур
(39; $\text{Y}=\text{S}$), циан
= NH_2). Важное
лы, которые подо
ходят их по
[(CH_2) $_6\text{N}_4$, (41)]

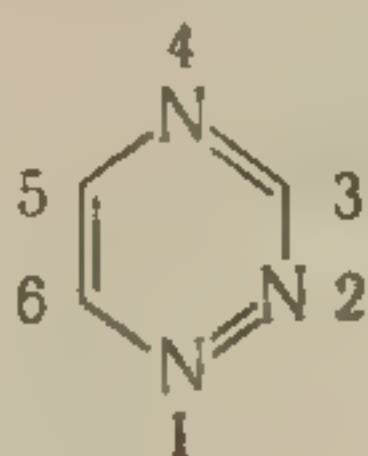
Известны 1,2
триазина (43), но



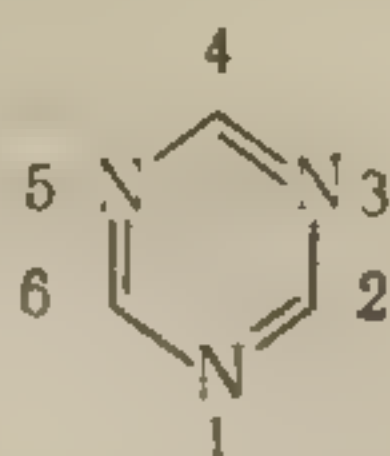
Оксазины и
ветствующие



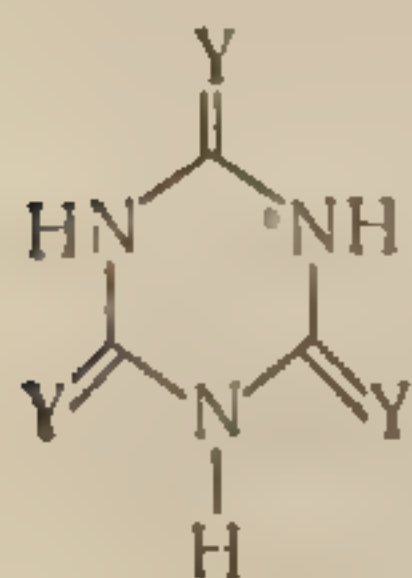
(36)



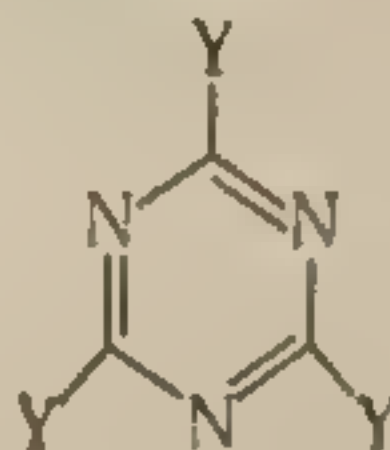
(37)



(38)



(39)



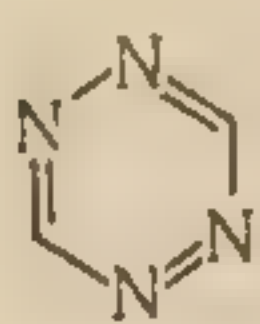
(40)



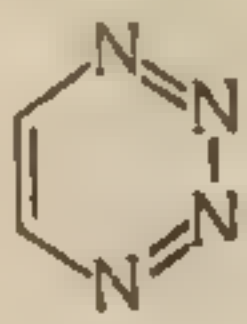
(41)

Триазины и тетразины. 1, 2, 3-, 1, 2, 4- и 1, 3, 5-триазиновые циклы (36) — (38) называют обычно вицинальным, несимметричным и симметричным триазином соответственно. Некоторые из симметричных 1, 3, 5-производных триазина имеют тривиальные названия; циануровая кислота (39; $Y=O$), тиоциануровая кислота (39; $Y=S$), цианурилхлорид (40; $Y=Cl$) и меламина (40; $Y=NH_2$). Важное значение имеют меламиноформальдегидные смолы, которые подобны фенолформальдегидным смолам, но превосходят их по некоторым свойствам. Гексаметиленetetрамин $[(CH_2)_6N_4, (41)]$ применяется как антисептик и в реакции Соммеле $RCH_2Cl + (CH_2)_6N_4 \rightarrow RCHO$.

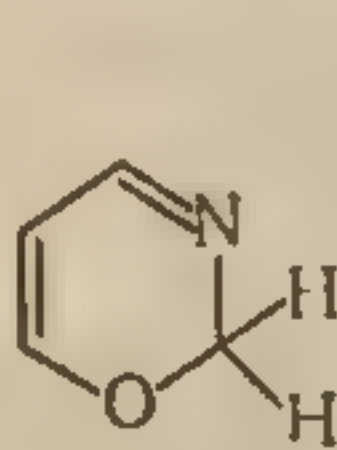
Известны 1, 2, 4, 5-тетразины (42) и производные 1, 2, 3, 4-тетразина (43), но пентазины не известны.



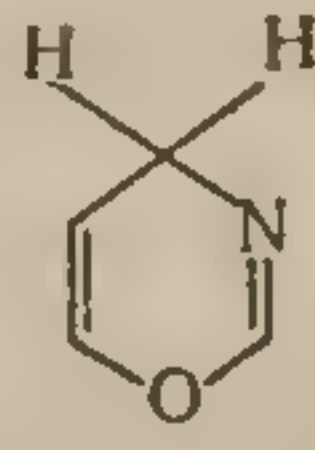
(42)



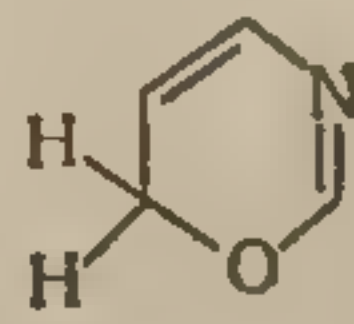
(43)



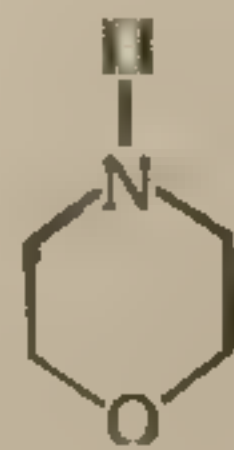
(44)



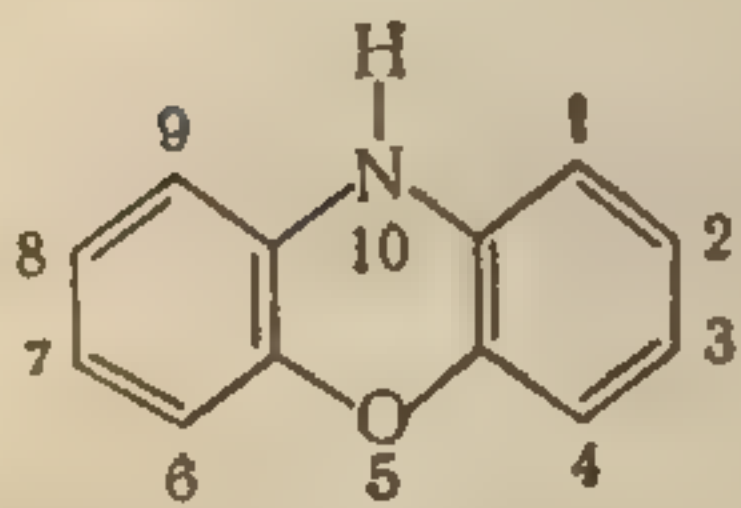
(45)



(46)

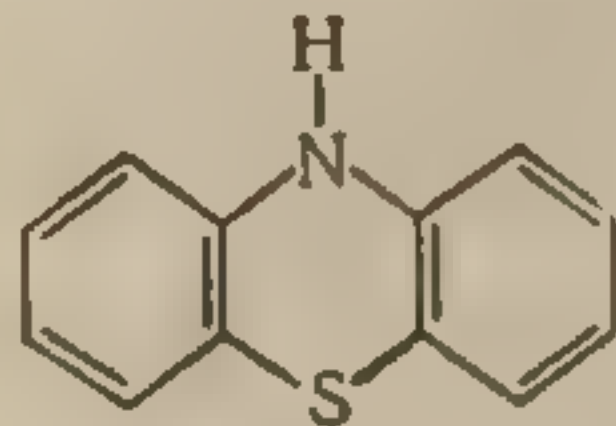


(47)



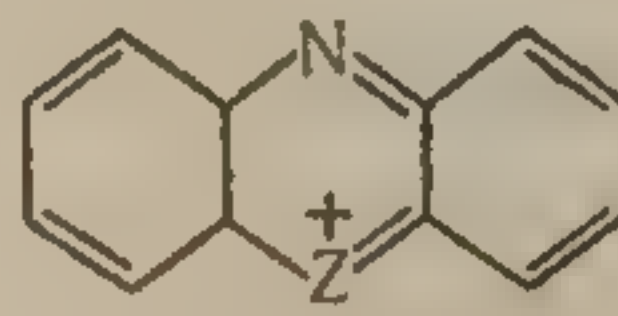
Феноксазин

(48)



Фенотиазин

(49)



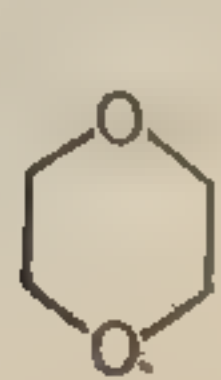
(50)

Оксазины и тиазины. 1, 2-, 1, 3- и 1, 4-Оксазины, а также соответствующие тиазины являются кислородными и сернистыми

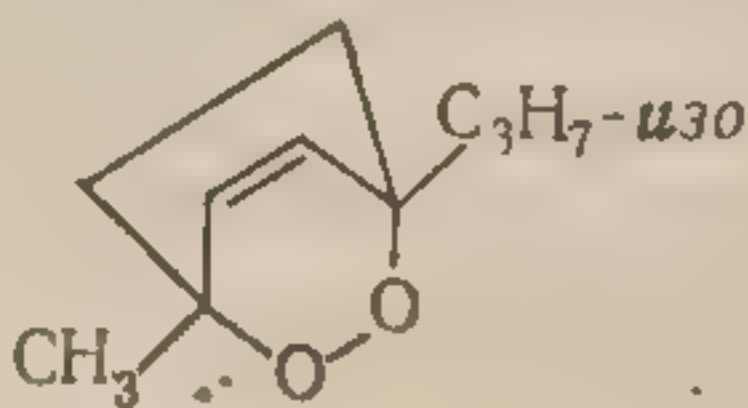
аналогами трех диазинов (1) — (3). Эти кольца могут содержать только две двойные связи, поэтому «экстра»-атом водорода будет занимать особое положение, которое должно быть обозначено отдельно. Теоретически могут существовать три изомера: 2Н-, 4Н- и 6Н-1,3-оксазины (44—46 соответственно). Тетрагидро-1,4-оксазин (47), называемый морфолином, широко применяется как основной растворитель и как вторичный амин, например, в реакции Вильгеродта (ср. стр. 80, 101).

Только два бензпроизводных этого типа имеют тривиальные названия — (48) и (49). Фенотиазин (49) применяется как инсектицид и как антигельминтный препарат. Некоторые соли феноксазония и фенотиазония (ср. 50; $Z = O, S$) используются в качестве красителей. Например, метиленовый голубой (176, стр. 130) — красящее вещество, применяемое в биологических работах как индикатор реакций окисления — восстановления и для крашения хлопчатобумажных тканей. Сюда же относится голубой Мелдола (169; $Z = O$; стр. 129), изоголубой Мелдола (148; стр. 128), азур Б (276; $Y = N(CH_3)_2^+$; стр. 141).

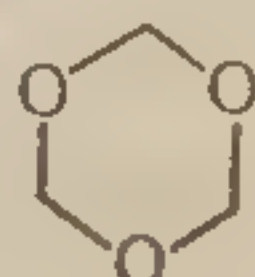
Шестичленные кольца, содержащие помимо атома кислорода или серы два атома азота (например, оксадиазины), мало известны.



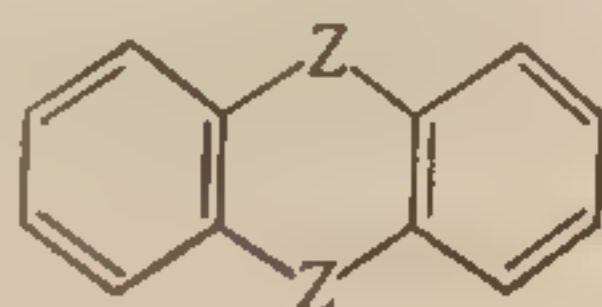
(51)



(52)



(53)

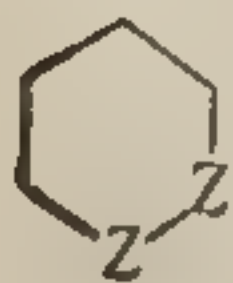


(54)

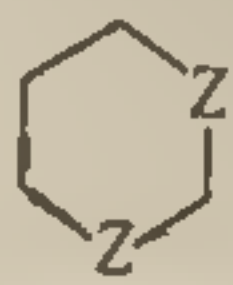
Соединения, содержащие более одного гетероатома кислорода или серы. 1,4-Диоксан (51), обычно называемый просто диоксаном, является широко распространенным растворителем. 1,3-Диоксаны служат промежуточными продуктами в синтезе гликолей по Принсу. К производным 1,2-диоксана относится терпен аскариндол (52). Тримеры альдегидов (например, паральдегид) и тримеры тиокарбонильных соединений обладают структурой типа (53).

Соединения (54; $Z = Z' = O$; $Z = Z' = S$; $Z = O$; $Z' = S$) имеют тривиальные названия фенодиоксин, тиантрен и феноксатин соответственно.

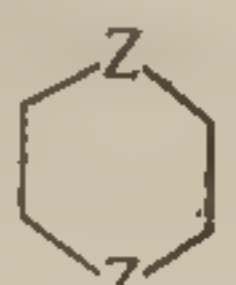
СИНТЕЗЫ КОЛЕЦ



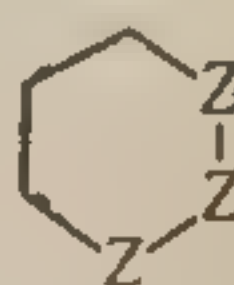
(55)



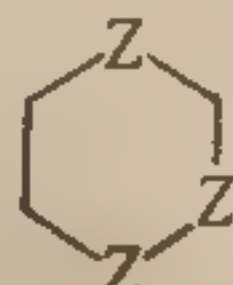
(56)



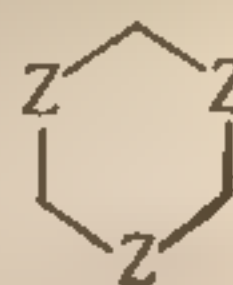
(57)



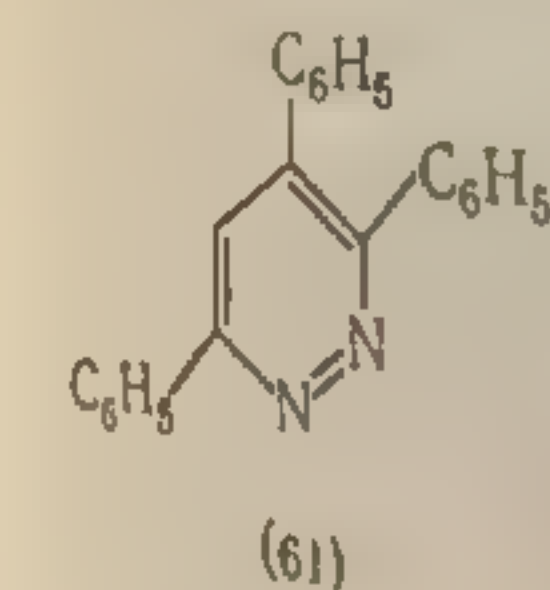
(58)



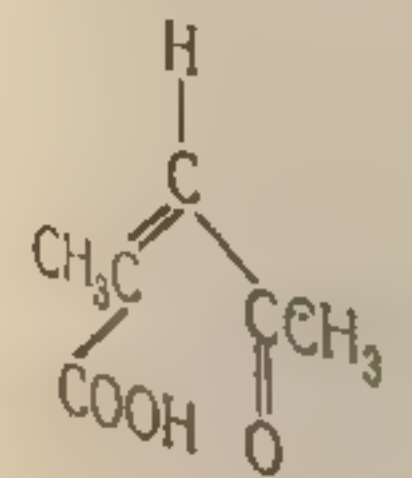
(59)



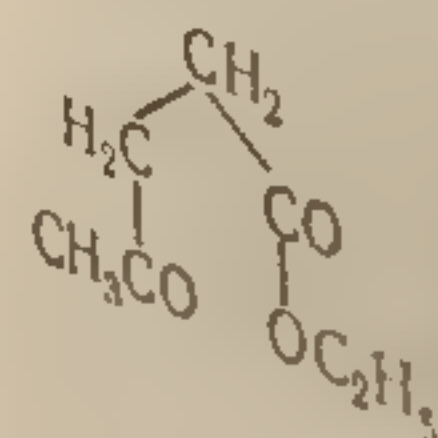
(60)



(61)



(65)



(69)

Методы с использованием воды с использованием водорода. Протекает, если исход

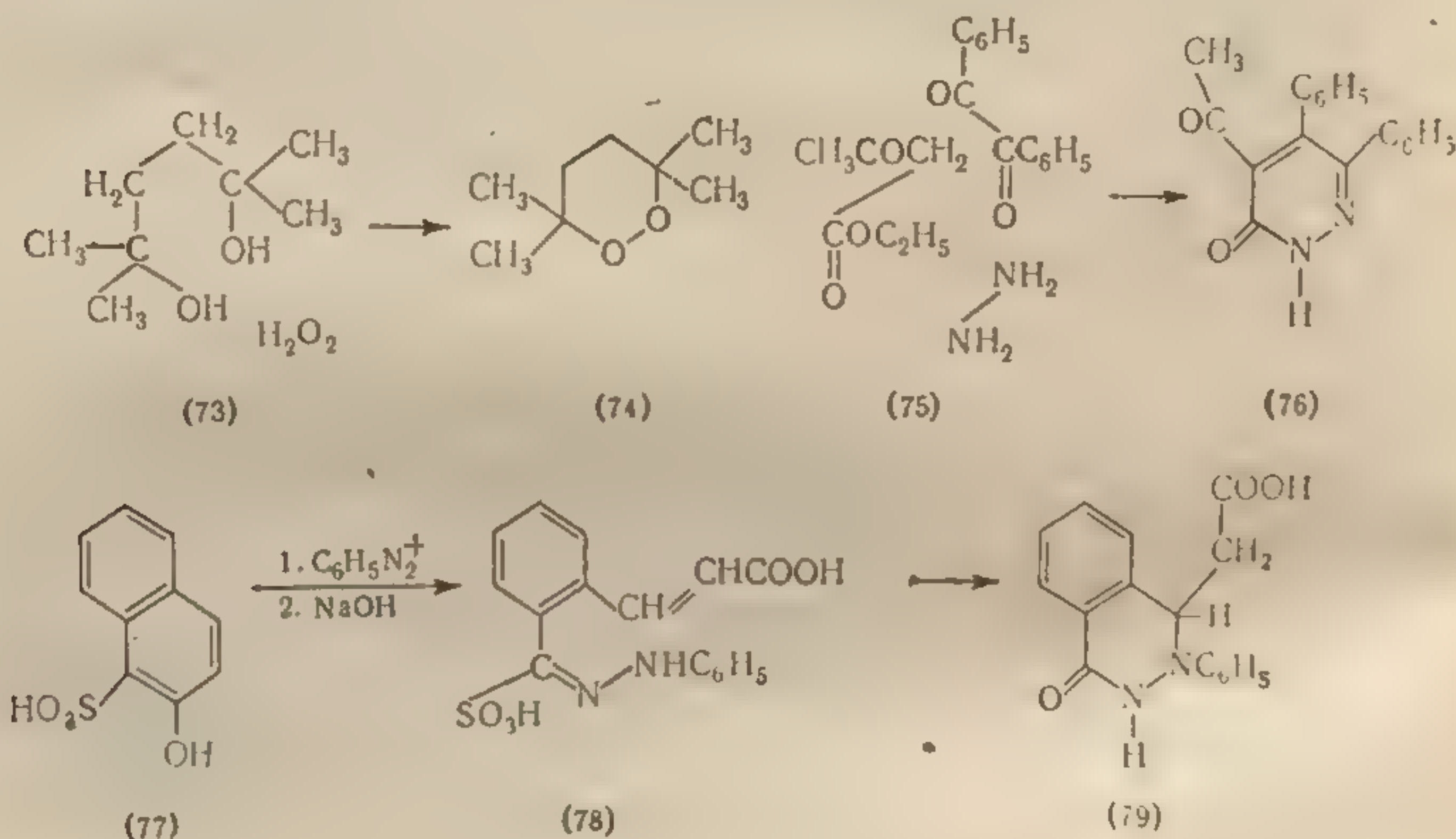
Различные синтезы с числом и отношением. Вначале рассматриваются положения 1,2 (55) атомами в положении, синтез ко

Наиболее важны гидразина, гидроксидных атомов, соли. Они чаще всего используются, оксазинов и болина самое большое. Другие методы включают конденсацию диена с соединением или нфталимидами (ср. стр. 202). Нитрозоп

ГЕТЕРОАТОМЫ В ПОЛОЖЕНИИ 1,2

Методы с использованием гидразина, гидроксилamina или перекиси водорода. При конденсации 1,4-дикарбонильных соединений, содержащих в положении 2, 3 двойную связь (реакция легче протекает, если исходное вещество имеет *цис*-конфигурацию), с гидра-

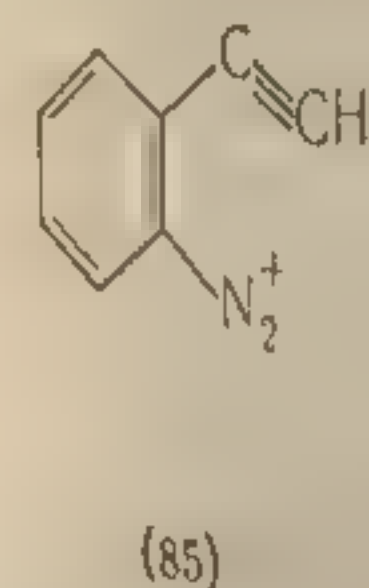
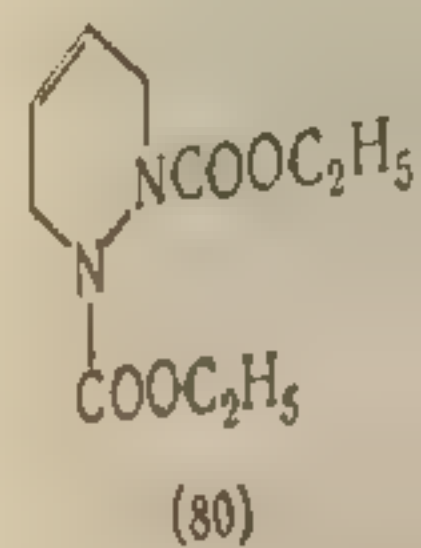
зином образуются пиридазины (пример: $62 \rightarrow 61$), а в случае гидроксилamina — псевдооснования соответствующих солей 1,2-оксазона [пример: $(62) + \text{NH}_2\text{OH} \rightarrow (63)$]. Если одна или обе карбонильные группы исходного вещества представляют собой часть карбоксильной группы или потенциальную карбоксильную группу, то аналогичные реакции приводят к пиридазонам, 1,2-оксазонам [пример: $(65) \rightarrow (66; \text{Z} = \text{NH}, \text{NC}_6\text{H}_5, \text{O})$] и пиридазидионам [пример: $(67) + \text{RNHNH}_2 \rightarrow (68; \text{R} = \text{H}, \text{C}_6\text{H}_5)$]. В некоторых случаях таким же путем происходит образование пятичленных колец (ср. стр. 155). Если в бензольном кольце имеется двойная связь, то аналогичные реакции приводят к образованию фталазинов [пример: фталевый альдегид + $\text{N}_2\text{H}_4 \rightarrow (22, \text{стр. 117})$], фталазонов [пример: полуальдегид фталевой кислоты + $\text{N}_2\text{H}_4 \rightarrow (64; \text{Z} = \text{NH})$], бензоксазонов [пример: полуальдегид фталевой кислоты + $\text{NH}_2\text{OH} \rightarrow (64; \text{Z} = \text{O})$] и соответствующих дионов (пример: фталимиды + $\text{N}_2\text{H}_4 \rightarrow$ фталазоны; стр. 201). Насыщенные 1,4-дикарбонильные и 1,4-оксикарбонильные соединения взаимодействуют с образованием частично гидрированных циклов (примеры: $69 \rightarrow 70$; $71 \rightarrow 72$) *; аналогичным путем могут быть получены полностью гидрированные циклы [пример: $(73) + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow (74)$] [1].



Возможны различные модификации этих методов: введение потенциально дикарбонильного соединения в виде двух фрагментов [пример: $(75) \rightarrow (76)$ с $\text{C}_2\text{H}_5\text{ONa} - \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$], использование диги-

* Недавно показано, что превращение $(71) \rightarrow (72)$ идет только после предварительной замены OH-группы галогеном. — Прим. ред.

дрофурана (см. стр. 117) синтезируется другими методами и 1,2-тиазинами [Альдера (81; $\text{Z} = \text{O}$) и (82) и кинетически образуются

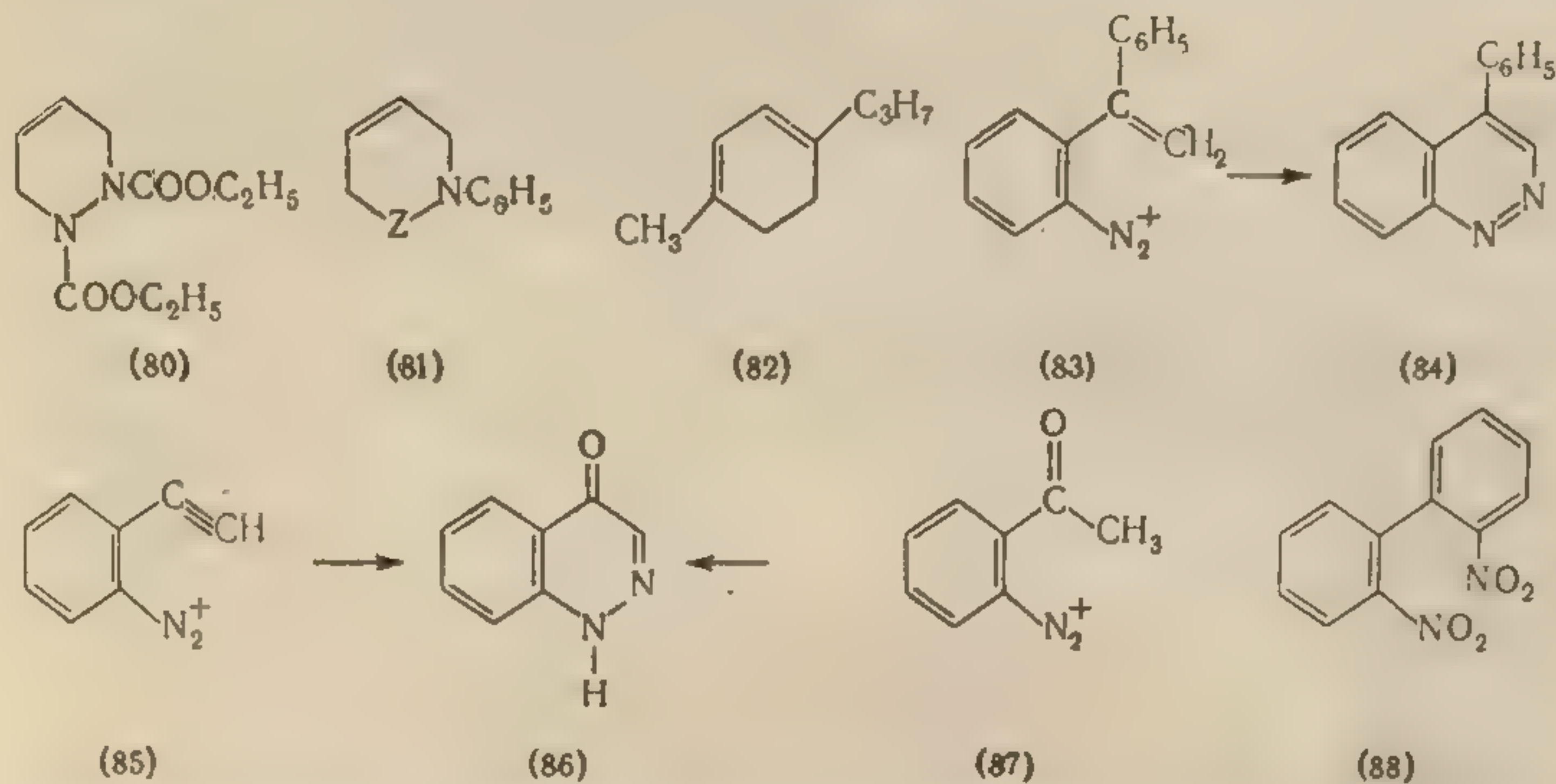


Ионы o-винилового циклизуются (87 \rightarrow 86). Пиридазины, 1,4-диоксолины (23, с Na_2S).

В данном случае углеродный вариант.

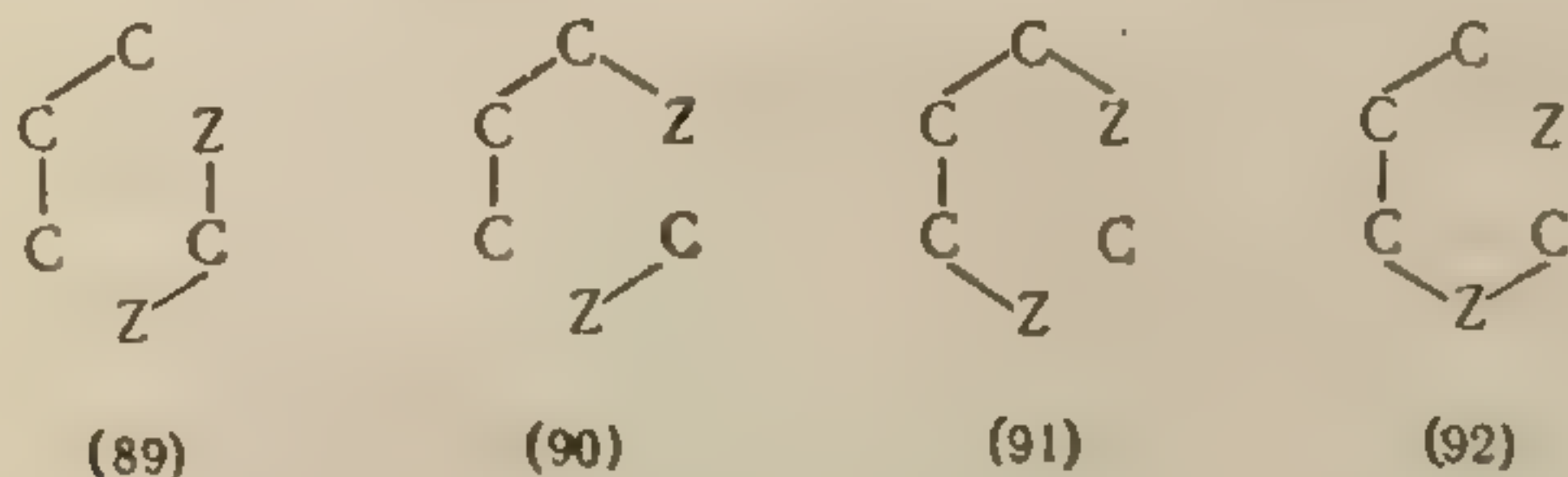
дрофурана (см. стр. 210), использование готового гидразона вместо гидразина [примеры: (78) \rightarrow (79); соединение типа (78) синтезируется по реакции типа Яппа — Клингемана (77) \rightarrow (78)].

Другие методы. Частично гидрированные пиридазины, 1,2-оксазины и 1,2-тиазины могут быть получены по реакции Дильса — Альдера [бутадиен + $(=NCOOC_2H_5)_2$, C_6H_5NO и $C_6H_5NSO \rightarrow$ (80), (81; $Z = O$) и (81; $Z = SO$) соответственно]. Аналогично α -терпилен (82) и кислород при облучении светом в присутствии красителя образуют аскаридол (52, стр. 120).



Ионы *o*-винил, *o*-этинил и *o*-ациларилдiazония самопроизвольно циклизуются, давая цинколины или циннолоны (82 \rightarrow 84; 85, 87 \rightarrow 86).

Пиридазиновые кольца образуются при восстановлении некоторых 1,4-динитросоединений [например (88) дает 3,4-бензоциннолин (23, стр. 117) ($SnCl_2$) или соответствующую моно-N-окись (Na_2S)].

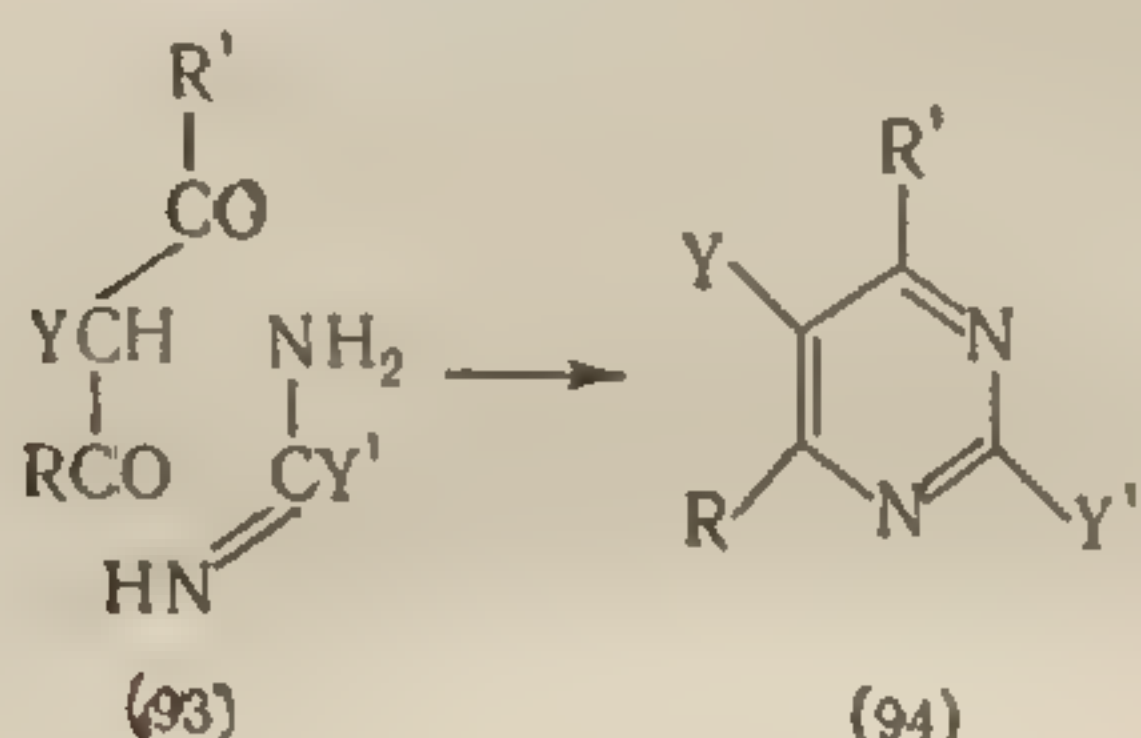


ГЕТЕРОАТОМЫ В ПОЛОЖЕНИИ 1,3

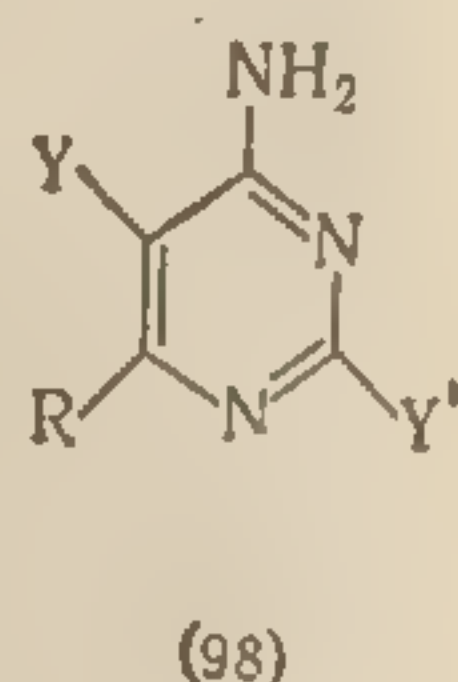
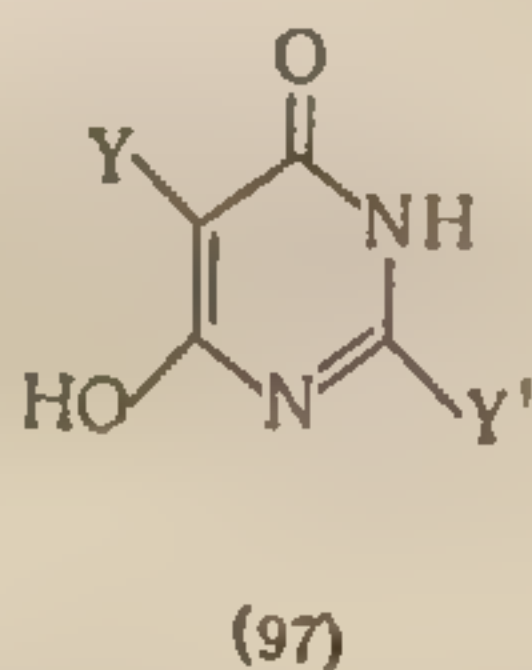
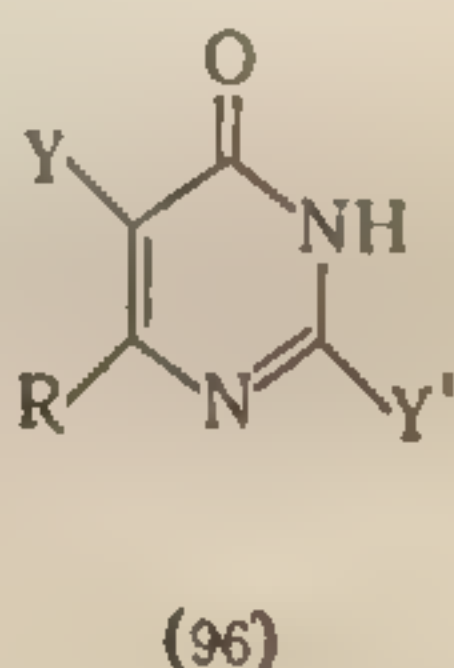
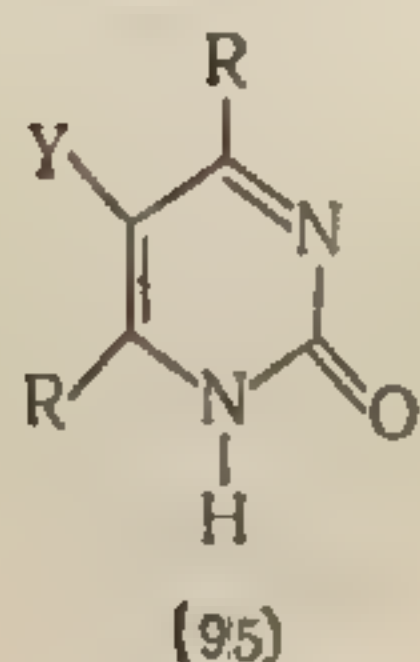
В данном случае нет важных синтезов, включающих образование углерод-углеродной связи, поэтому широко используются варианты, представленные на схемах (89—92). Для получения пиримидинов чаще всего используют синтез типа (89) и реже —

синтезы (90) и (91). 1,3-Оксазины и 1,3-тиазины получают, как показано на схемах (89) и (91), бензопиримидины (хиназолины), бенз-1,3-оксазины и бенз-1,3-тиазины — по схемам (90) и (92), насыщенные соединения, например 1,3-диоксаны, 1,3-тиоксаны и 1,3-дитианы, — по схеме (91).

Из изатина может быть получен изатиновый ангидрид (624, стр. 205).



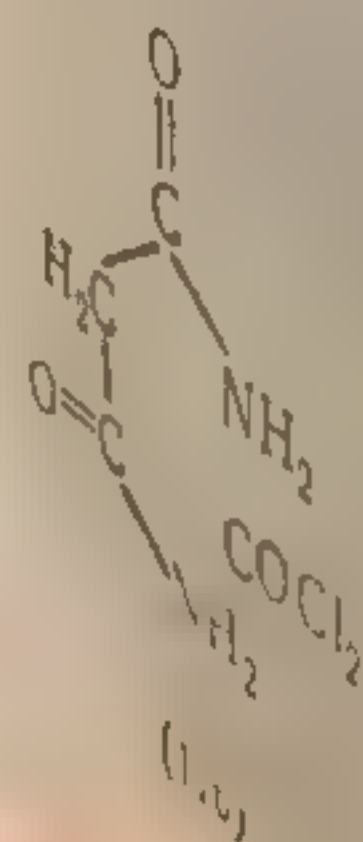
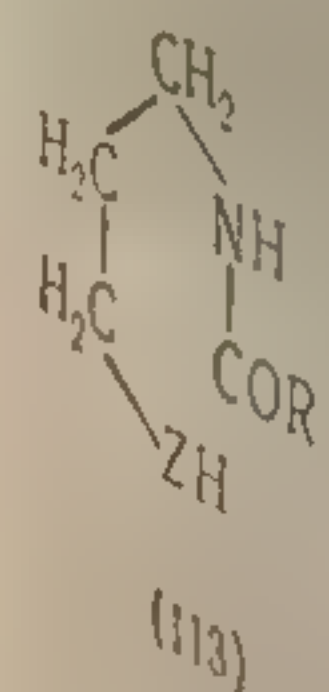
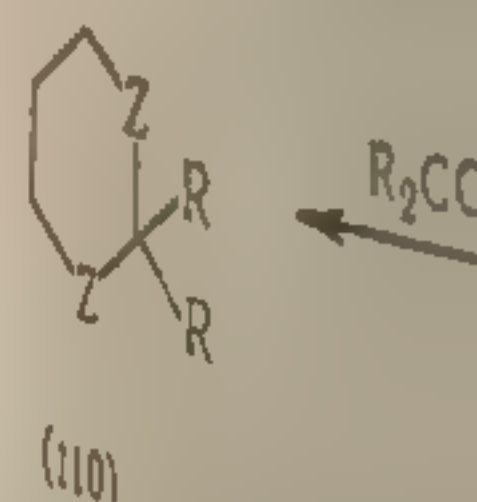
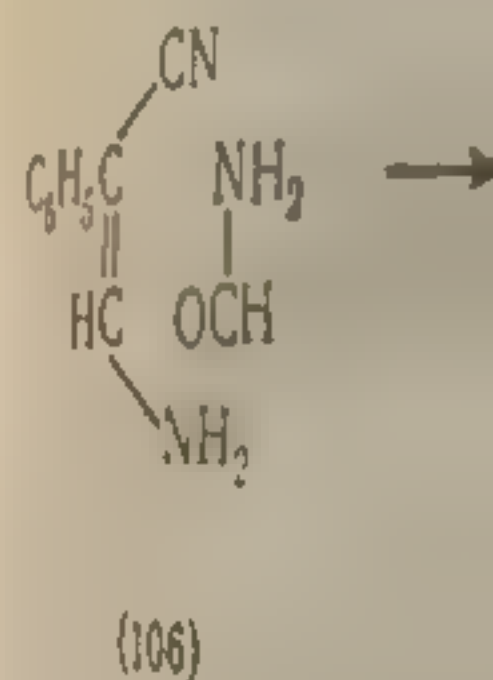
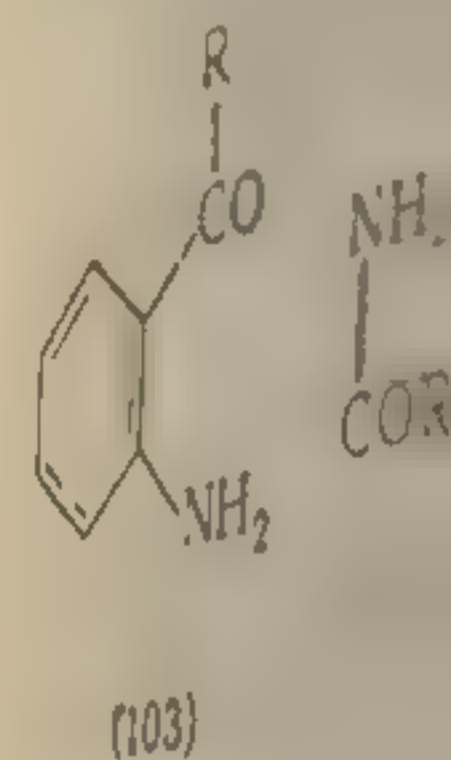
R, R' = H, CH₃, C₆H₅, COOC₂H₅
 Y = H, CH₃, C₆H₅, Br, NO, NO₂
 Y' = H, CH₃, C₆H₅, CH₃O, CH₃S, NH₂
 Основной катализатор, например
 C₂H₅ONa—C₂H₅OH

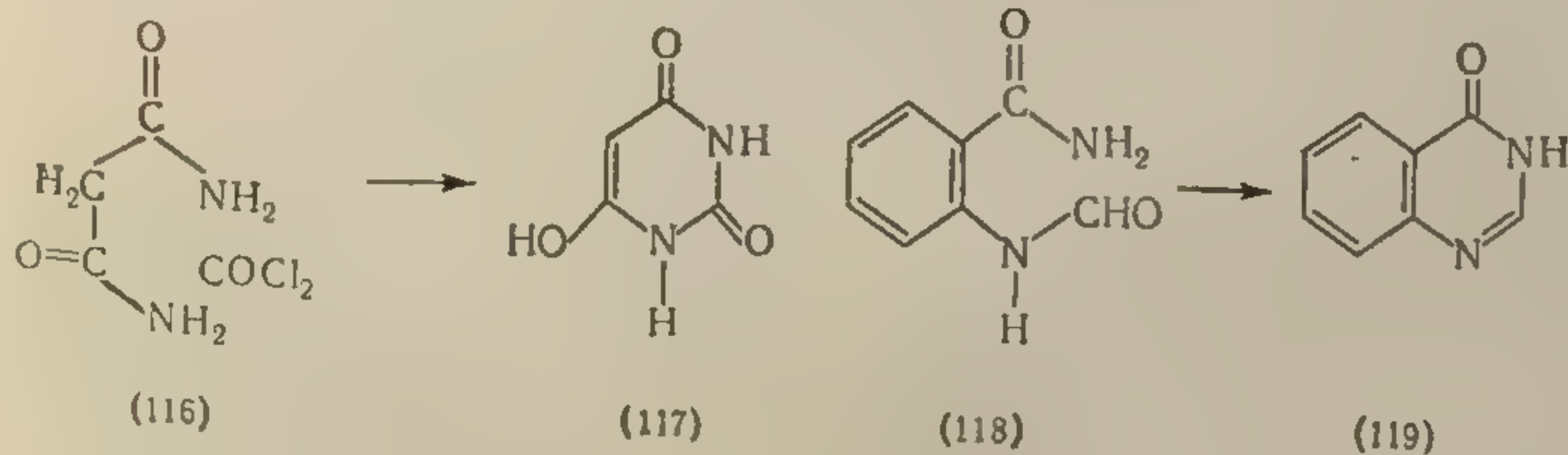
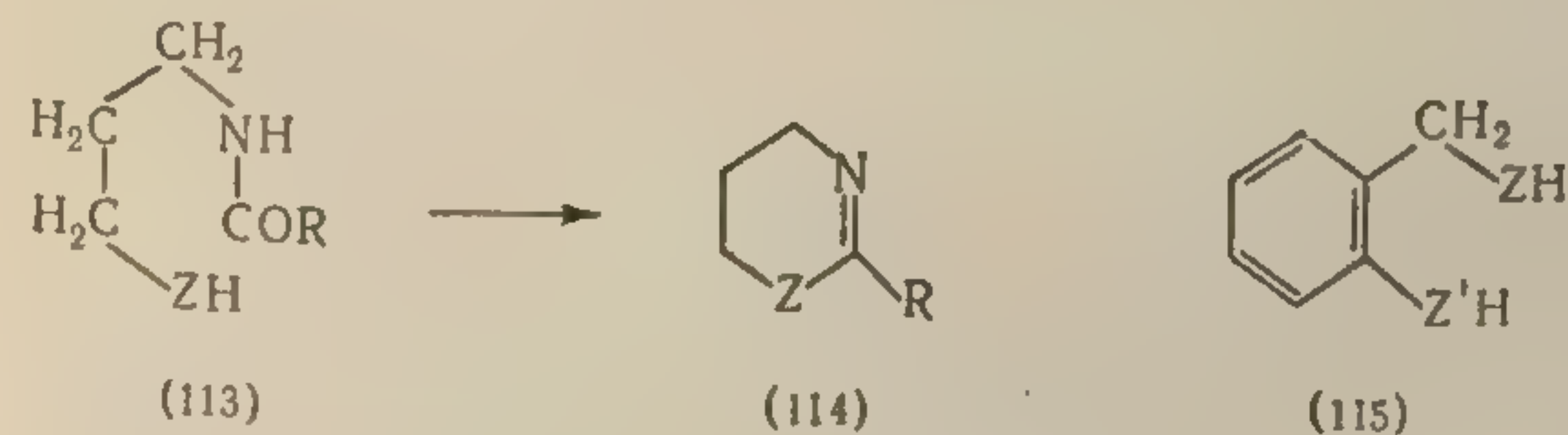
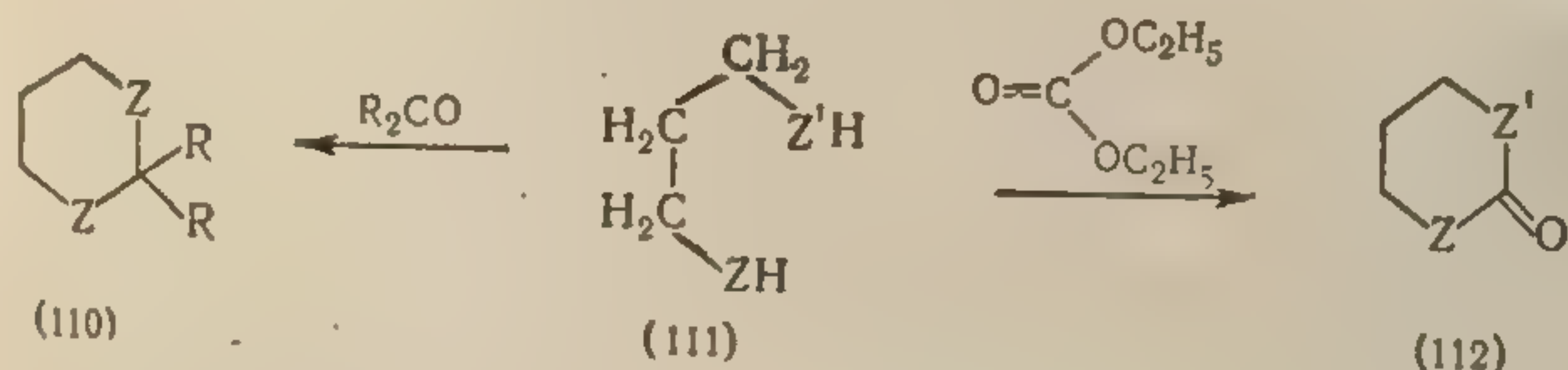
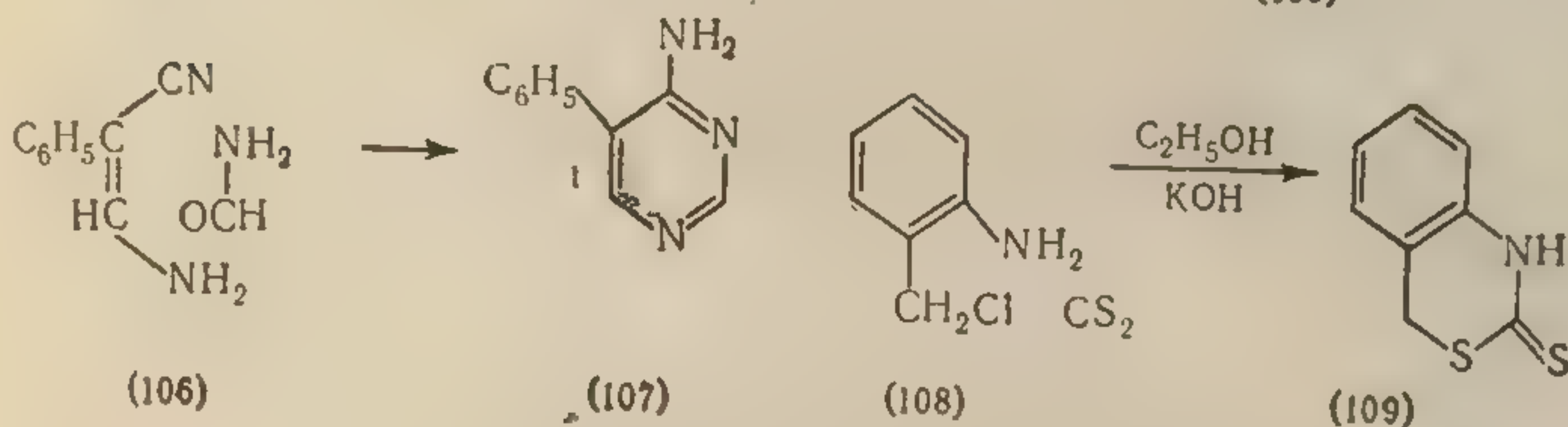
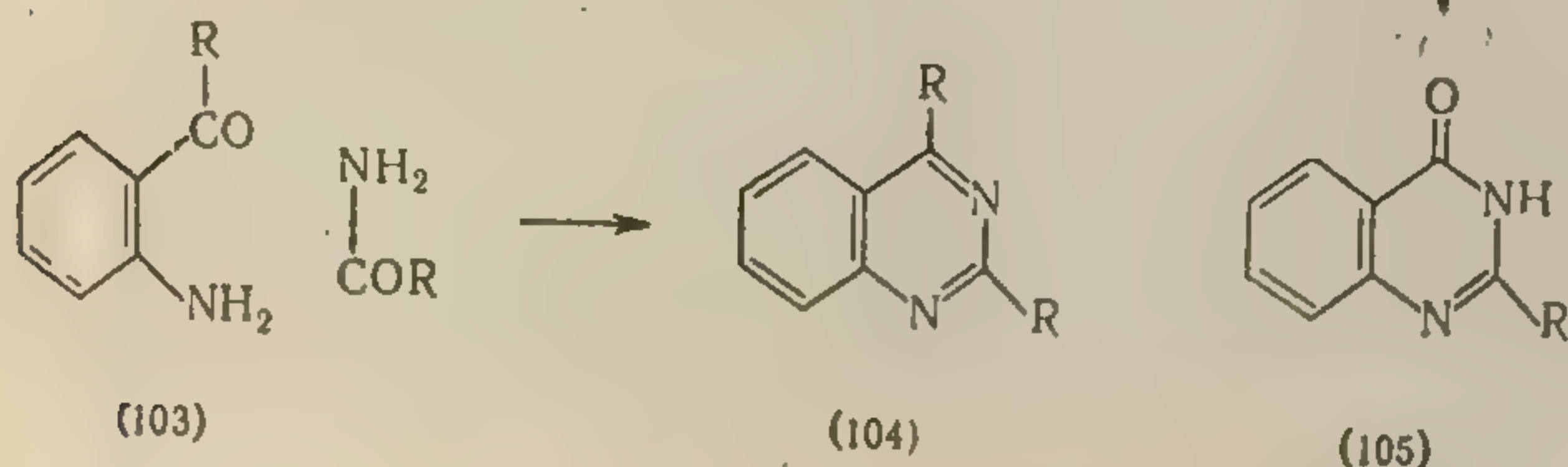
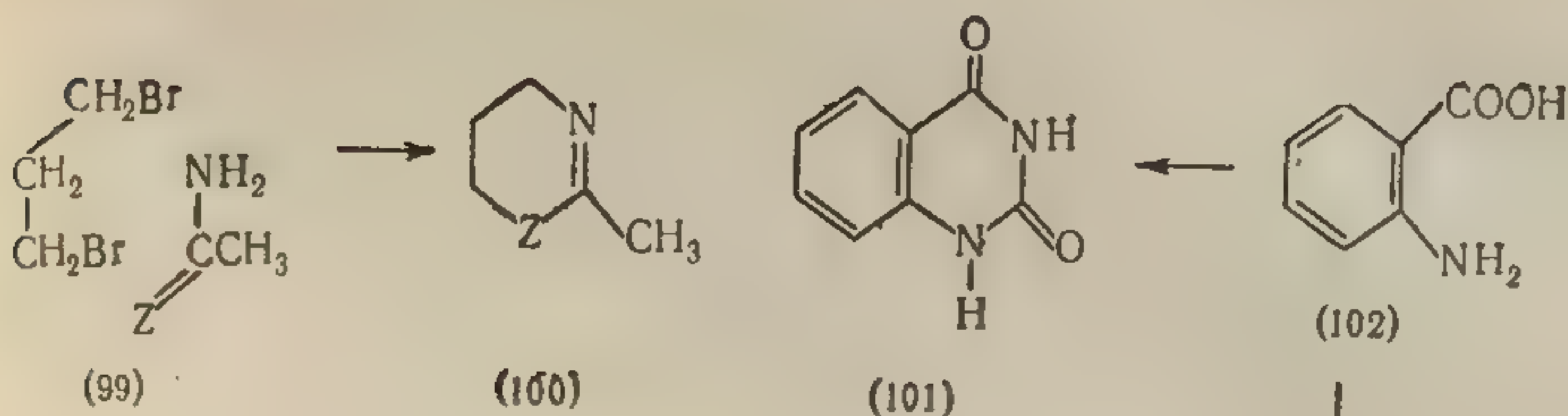


Тип C—C—C + Z—C—Z. Большинство пиримидинов можно синтезировать путем взаимодействия 1,3-дикарбонильного соединения (вместо 1,3-дикарбонильных соединений можно применять эфиры енолов и ацетали) с амидинным производным (93 → 94; соответствующие производные указаны справа). Если амидин заменить мочевиной или тиомочевиной, то образуются пиримидоны-2 (95) или пиримидтионы-2. Если одна или обе карбонильные группы находятся в виде сложноэфирной группировки, то образуются пиримидоны-4 (96) и их 6-оксипроизводные (97). При использовании вместо карбонильных производных нитрилов образуются 4-аминопроизводные (98). Если центральный атом углерода, находящийся между двумя карбонильными группами, является четвертичным, то ароматическое соединение совсем не образуется [пример: (C₂H₅)₂C(COOC₂H₅)₂ + мочеви́на → веронал (16, стр. 116)].

Восстановленные пиримидины, оксазины и тиазины можно получать, как показано на схеме [(99) → (100; Z = NH, O, S)].

Тип C—C—C—Z + C—Z. Нагревание антраниловой кислоты (102) с мочевиной приводит к образованию хиназолдиона-2,4 (101); при нагревании с другими амидами и амидинами синтезированы хиназолы-4 (105). Так же могут быть получены хиназолины (пример: 103 → 104) и пиримидины (пример: 106 → 107).

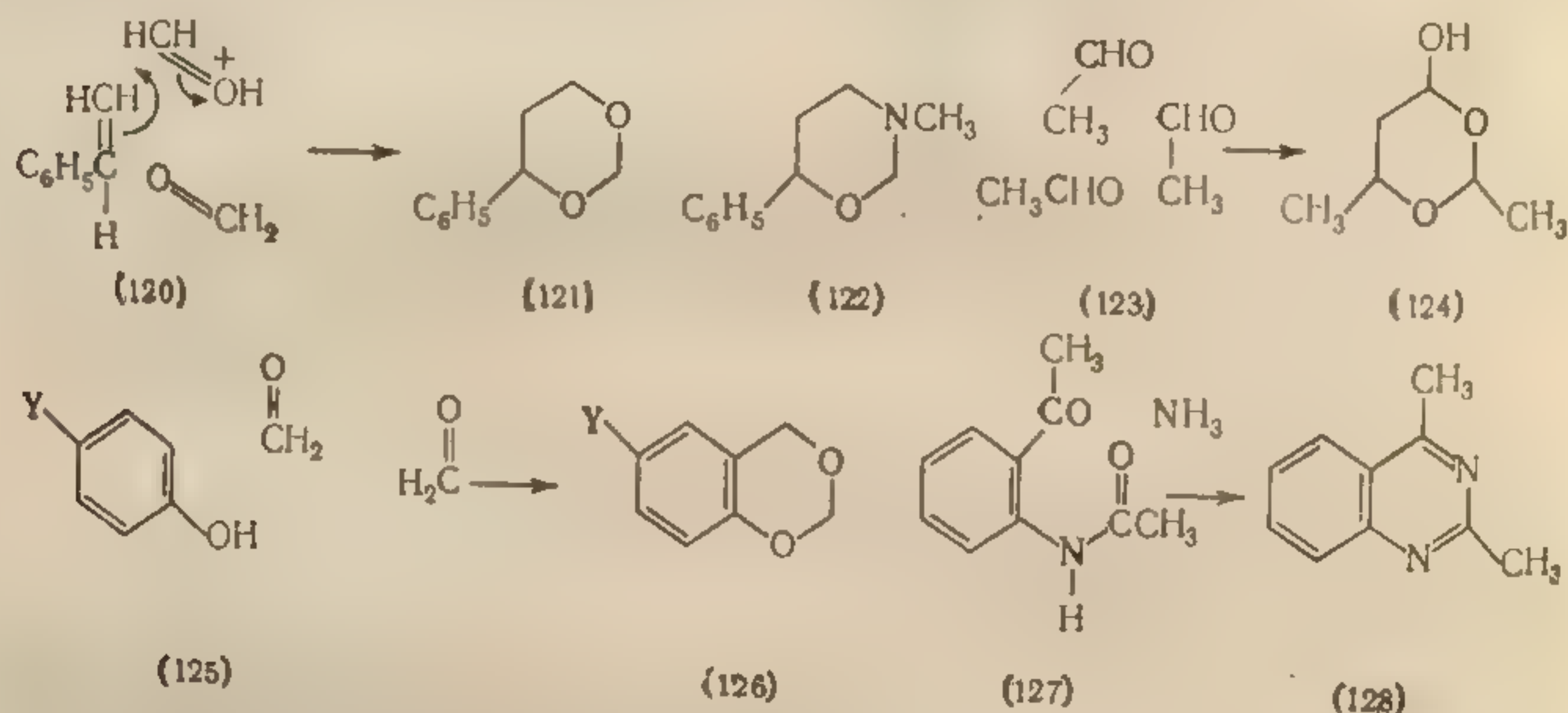




Аналогичные пути синтеза приводят к производным бензо-1,3-тиазинов (пример: 108 → 109).

Тип $Z-C-C-C-Z + C$. Синтезы этого типа приводят главным образом к гидрированным пиримидинам, оксазинам, тиазинам, диоксанам, дитианам и оксатианам (примеры: 111 → 110, 112; 113 → 114; $Z, Z' = NH, O, S$) и их бензопроизводным [например, из (115)], хотя могут образоваться и ароматические ядра (примеры: 116 → 117; 118 → 119).

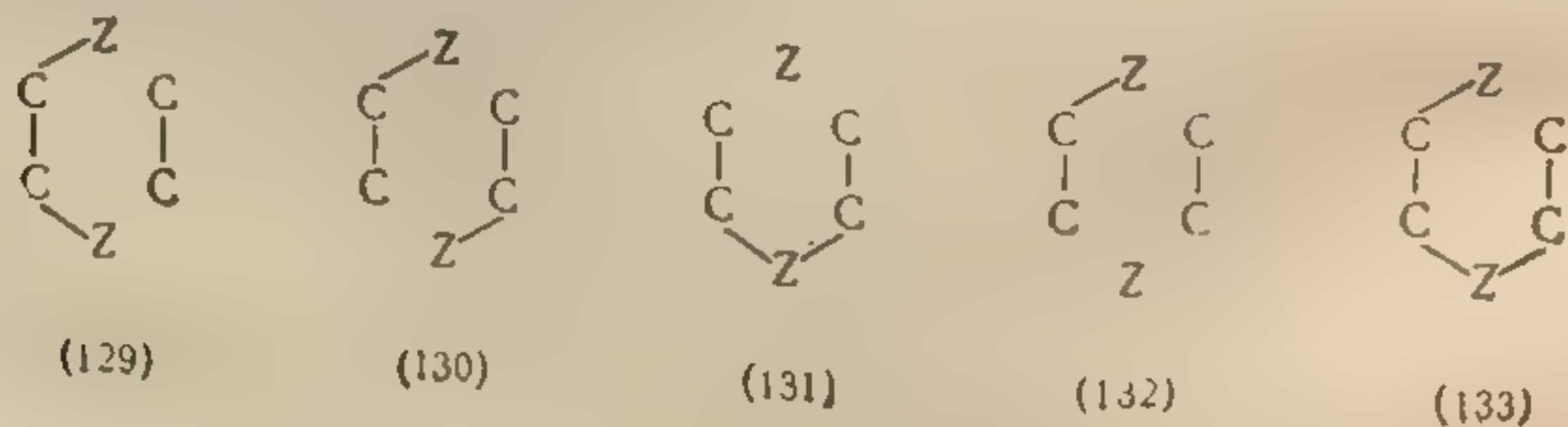
Особый интерес представляют синтезы 1,3-диоксанов по Принсу из олефина и формальдегида в присутствии кислотного катализатора (пример: 120 → 121), получение аналогичным образом тетрагидро-1,3-оксазинов [$C_6H_5CH=CH_2 + CH_2O + CH_3NH_2 \rightarrow (122)$], самопроизвольная полимеризация альдегидов (пример: 123 → 124) и конденсация некоторых фенолов с формальдегидом [пример: (125) → (126; $Y = NO_2$)].



Тип $C-C-C-Z-C + Z$. Синтезы этого типа можно использовать для получения хиназолинов (пример: 127 → 128); ср. также получение хиназолонов из 1,3-бензоксазонов (стр. 135).

ГЕТЕРОАТОМЫ В ПОЛОЖЕНИИ 1,4

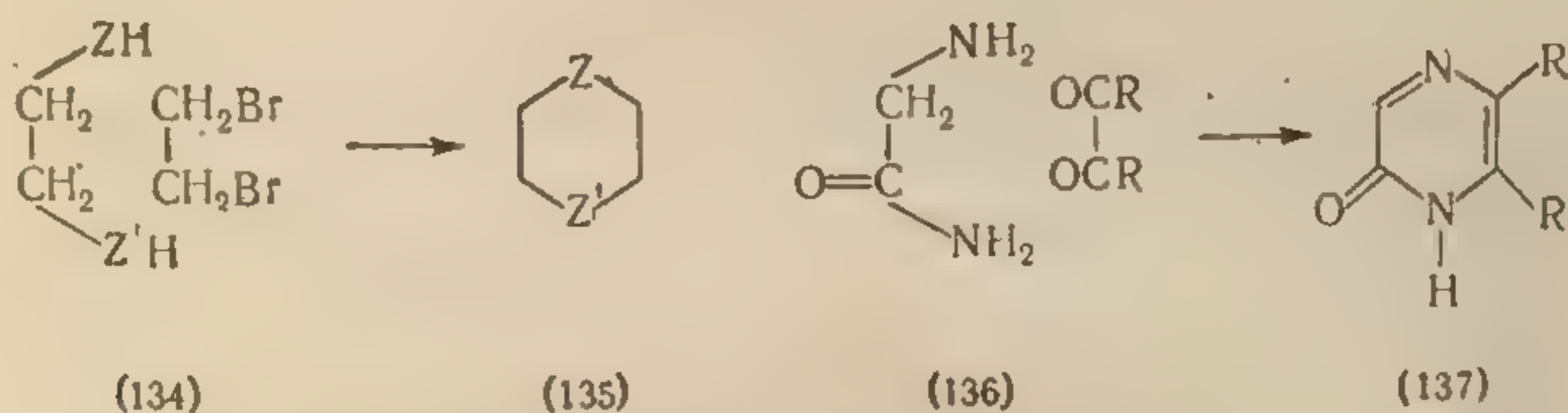
Наиболее важные методы синтеза можно подразделить на пять типов (129) — (133), причем ни один из них не включает образования углерод-углеродной связи.



Гидрированные моноциклические системы, например пиперазины, диоксаны и дитианы, синтезируют по схемам (129) — (131). Пиразины получают по методу (130) и реже по методу (129). Монобензопроизводные почти всегда получают по методу (129). Для получения феназинов применяют схемы (129), (130), (132) и (133), феноксазинов — (129) и (130), а фенотиазин — схемы (131) и (133).

1,4-Диоксаны можно получать из окиси этилена (стр. 251), а пиперазины — из этилениминов (стр. 251).

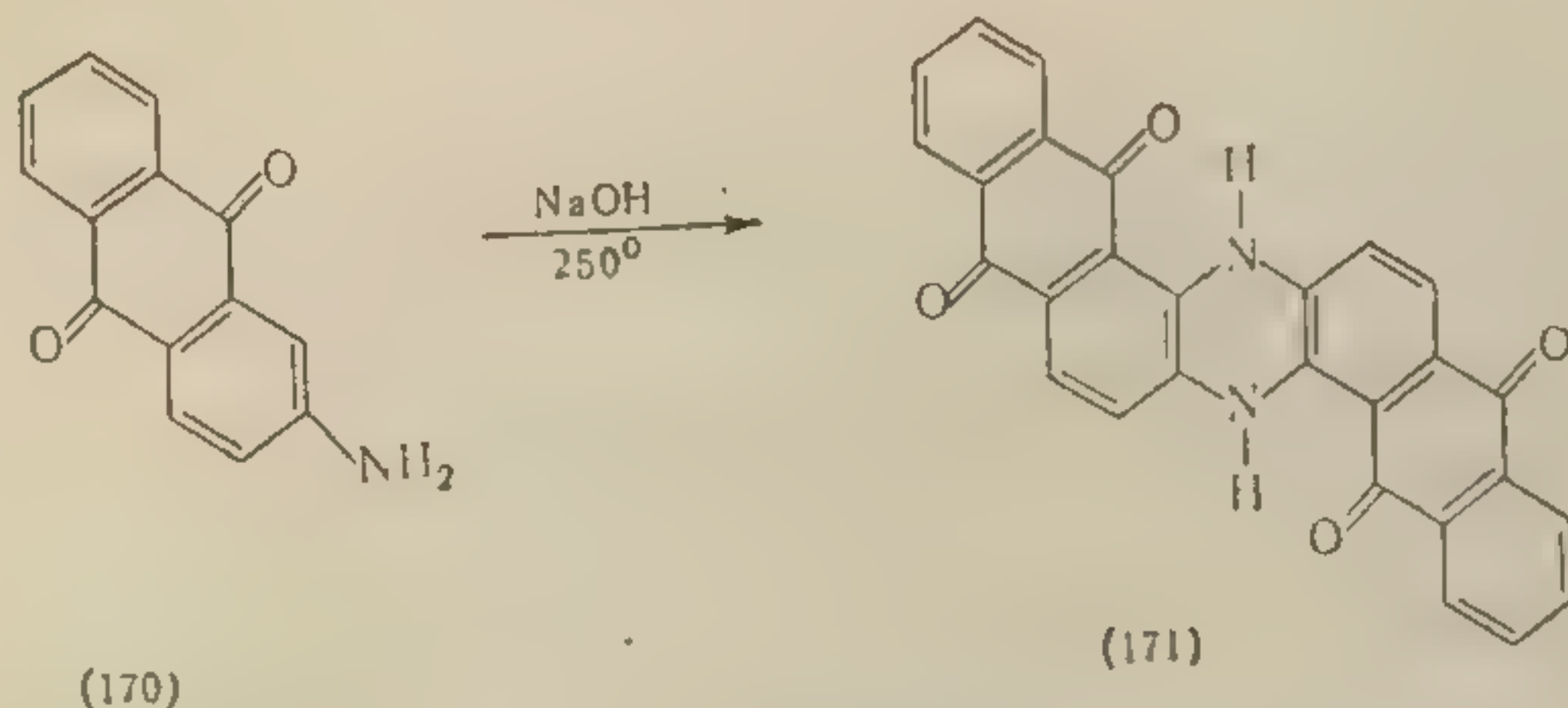
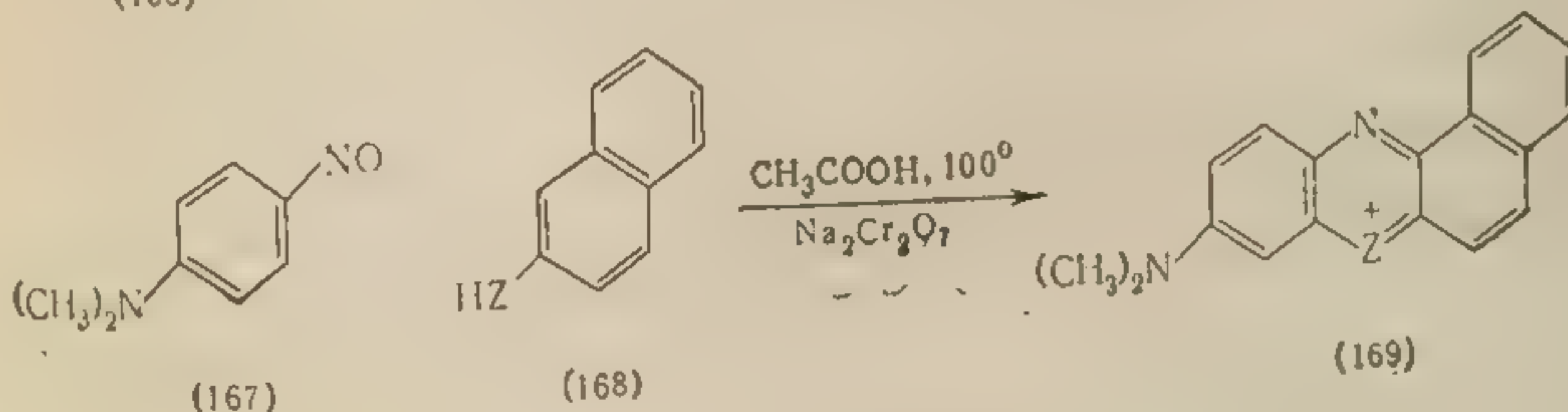
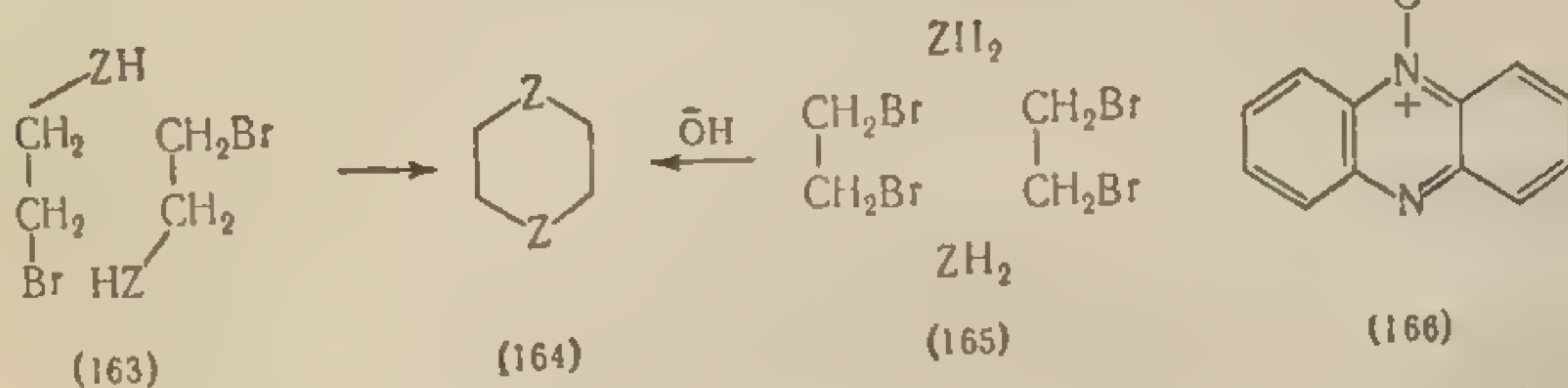
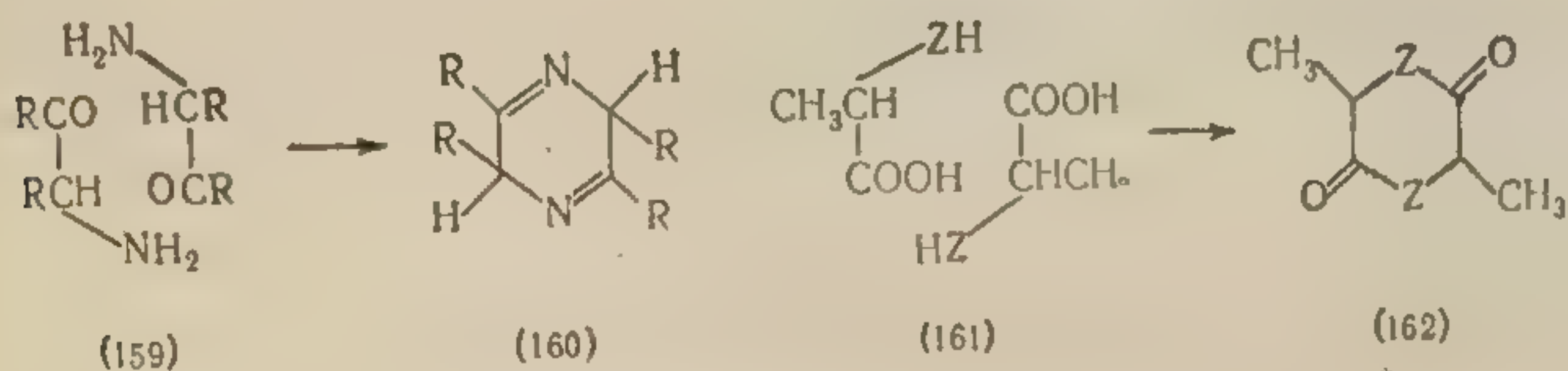
Тип $Z-C-C-Z + C-C$. Таким путем образуются полностью гидрированные моноциклические производные (134) \rightarrow (135; $Z, Z' = NH, O, S$). Аналогичными методами получают ненасыщенные моноциклические соединения, например пиразоны (136 \rightarrow 137).



Синтезы этого типа широко применяются для получения би- и трициклических соединений. *o*-Фенилендиамин при взаимодействии с α -дикетонами образует хиноксалины (138 \rightarrow 139), с аллоксаном (18, стр. 116) дает аллоксазины (например, 140), с *o*-хинонами — феназины. В результате реакции *N*-замещенных *o*-фенилендиаминов с α -дикетонами и *o*-хинонами образуются четвертичные соли хиноксалинов и феназинов, а при взаимодействии с аллоксаном — изоаллоксазины (например 35, стр. 118). Аналогичным образом реагируют гетероциклические *o*-диамины, как, например, при синтезе птеридинов [(141) + (142) \rightarrow соединения типа (32, стр. 118)]. При реакции *o*-аминофенолов с хинонами образуются соли феноксазония [пример: (143) + (144) \rightarrow (148)]. Хиноксалоны, бенз-1,4-оксазины-2, бенз-1,4-тиазины-2 (147; $Z = NH, O, S$), соответствующие дионы (150; $Z = NH, Z' = NH, O, S$), 2,3-дигидробензо-1,4-диоксин, 2,3-дигидробензо-1,4-дитиин и 2,3-дигидробензо-1,4-оксатиин (149; $Z, Z' = O, S$) можно получить как показано (146 \rightarrow 147; 145 \rightarrow 149, 150). По реакциям, аналогичным реакции (145 \rightarrow 149), при конденсации пирокатехина (либо *o*-дигалогено- или *o*-галогенонитробензолов) с *o*-аминофенолом или *o*-фенилендиамином образуются феноксазин или дигидрофеназин (самопроизвольно окисляющийся до феназина).

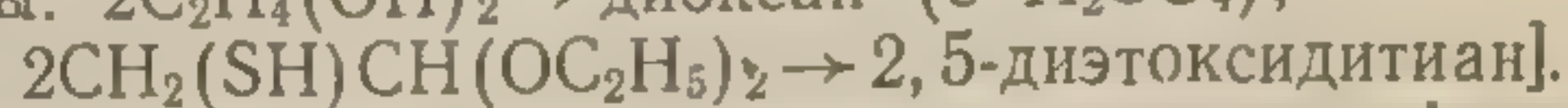
Для получения хиноксалинов [(157) + $C_6H_5CH_2COCH_3 \rightarrow (156)$] и феназинов [(157) + 1-аминонафталин $\rightarrow (158)$] можно применять *o*-нитрозоариламины (и *o*-фенилазоариламины).

Тип $C-C-Z + C-C-Z$. α -Аминокетоны (159), которые часто получают *in situ* восстановлением изонитрозокетонов, самопроизвольно циклизуются с образованием дигидропиразинов (160), которые обычно выделяют в виде пиразинов (ср. стр. 142). При нагревании α -амино- и α -оксикислот образуются циклические бис-амиды (дикетопиперазины) или бис-лактоны (лактиды) (161 \rightarrow 162; $Z = NH, O$).



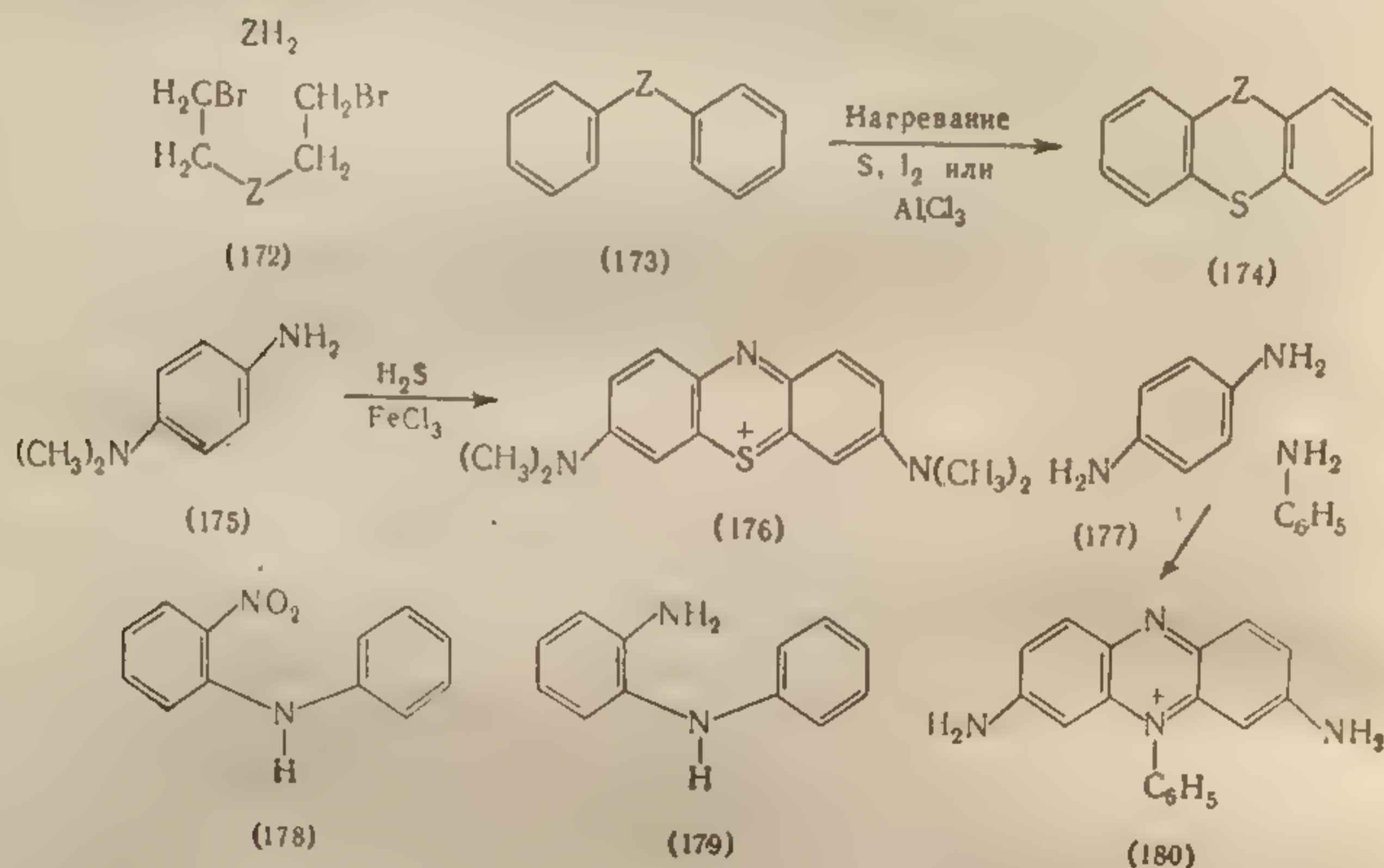
Пиперазины, диоксаны и дитианы образуются, как показано на схемах (163, 165 \rightarrow 164; $Z = NH, O, S$). Вместо бромпроизводных можно брать соединения, содержащие гидроксильные или

алкоксильные группы, в присутствии кислотного катализатора [примеры: $2\text{C}_2\text{H}_4(\text{OH})_2 \rightarrow$ диоксан (с H_2SO_4),



Нитрозосоединения с некоторыми анилинами и фенолами дают соли феназония и феноксазония (пример: $167 + 168 \rightarrow 169$; $\text{Z} = \text{NC}_6\text{H}_5, \text{O}$). Аналогично этому нитросоединения с анилинами в присутствии едкого кали образуют 9-окиси феназина (166). Иногда при конденсации двух молекул ароматического амина образуется феназин; например, (170) дает индантрон (171).

Тип $\text{C}-\text{C}-\text{Z}-\text{C}-\text{C} + \text{Z}$. Этот путь синтеза приводит к получению гидрированных моноциклических систем [пример: $(172) + \text{OH}^- \rightarrow (164)$; ср. синтезы $(163 \rightarrow 164)$ и $(165 \rightarrow 164)$]. Таким методом $(173 \rightarrow 174)$ могут быть также получены фенотиазин, тиантрон и феноксатиин $(174; \text{Z} = \text{NH}, \text{S}, \text{O})$.



Тип $\text{C}-\text{C}-\text{Z} + \text{C}-\text{C} + \text{Z}$. Реакции этого типа применяются для получения фенотиазониновых и феназониновых красителей (примеры: $175 \rightarrow 176$ с FeCl_3 ; $177 \rightarrow 180$ с $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$); вероятно, промежуточно образуются хинонимины.

Тип $\text{C}-\text{C}-\text{Z}-\text{C}-\text{C}-\text{Z}$. Из соединений (178; Fe , 300°) и (179; $\text{FeCl}_3-\text{H}_2\text{O}$) можно получить феназин.

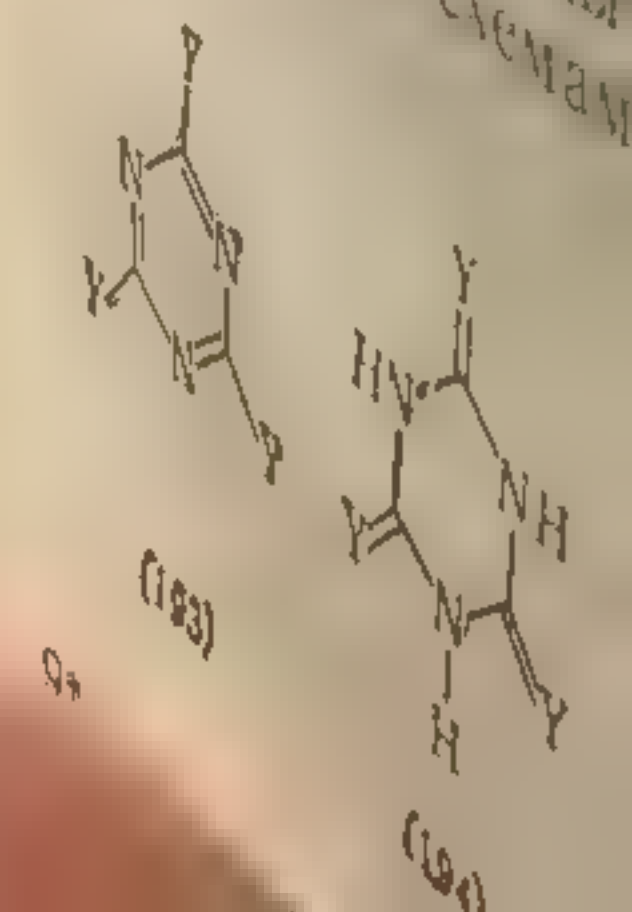
СОЕДИНЕНИЯ, СОДЕРЖАЩИЕ ТРИ ИЛИ ЧЕТЫРЕ ГЕТЕРОАТОМА

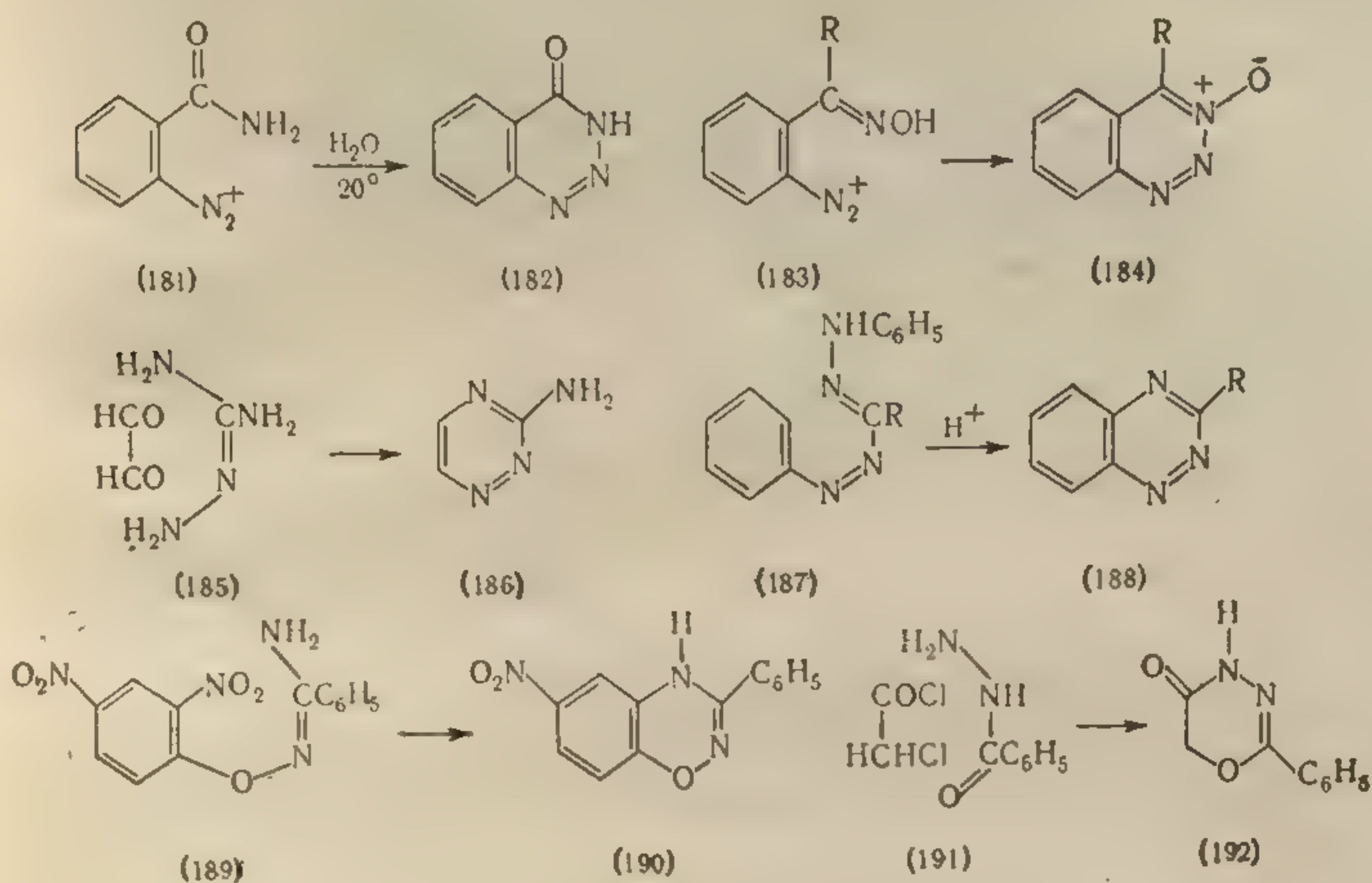
Гетероатомы в 1,2,3-положении. Бензо-1,2,3-триазины образуются по схемам $(181 \rightarrow 182; 183 \rightarrow 184)$, напоминающим методы синтеза циннолинов (ср. стр. 123).

Гетероатомы в 1,2,4-положении и 1,2,4- и 1,3,4-положении (185-192).

Гетероатомы в 1,3,4-положении (193-199). Гетероатомы в 1,3,4-положении (193-199). Гетероатомы в 1,3,4-положении (193-199).

Гетероатомы в 1,3,4-положении (193-199). Гетероатомы в 1,3,4-положении (193-199). Гетероатомы в 1,3,4-положении (193-199).

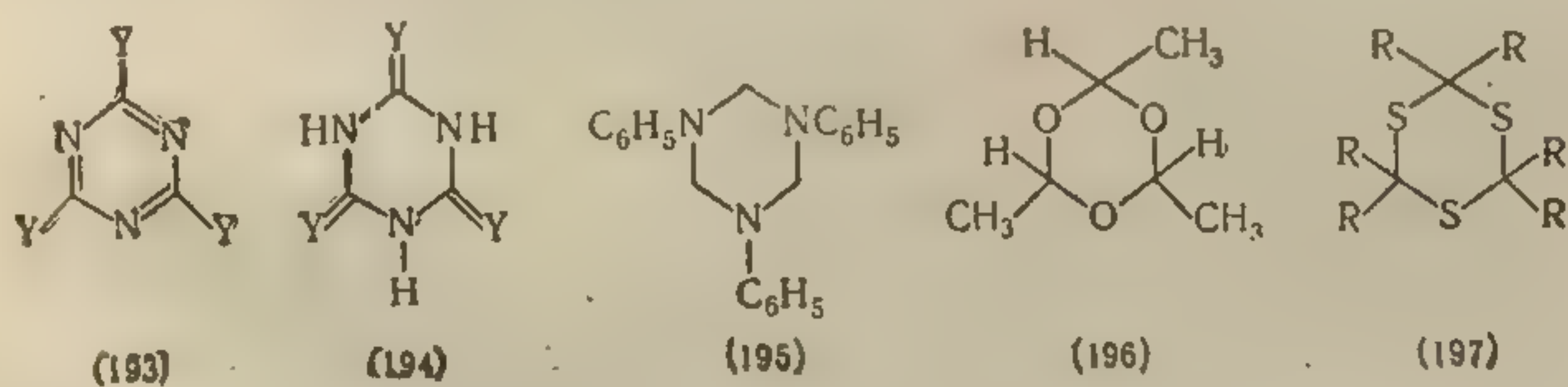


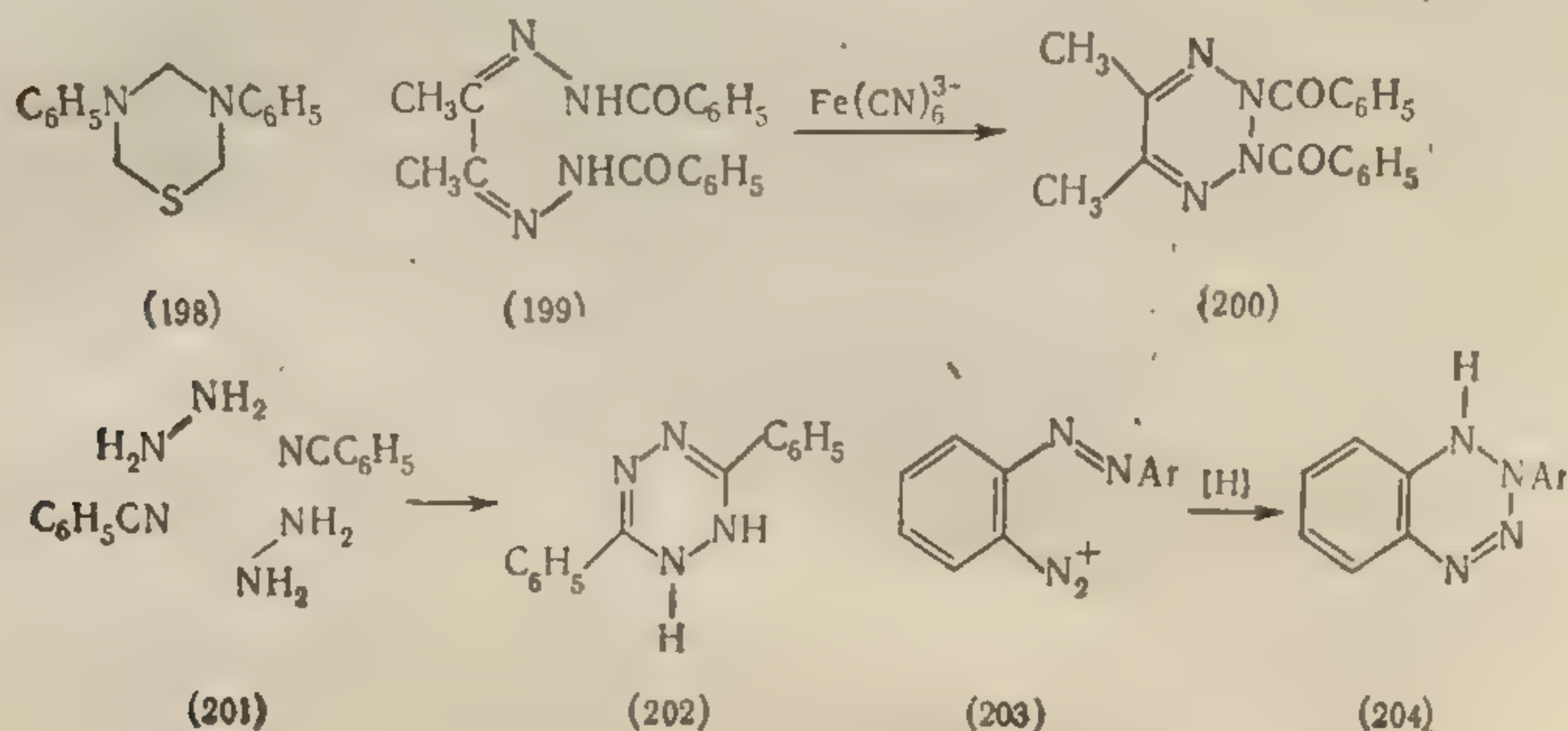


Гетероатомы в 1, 2, 4-положении. Методы получения 1, 2, 4-триазинов и 1, 2, 4- и 1, 3, 4-оксадиазинов иллюстрируют формулы (185—192).

Гетероатомы в 1, 3, 5-положении. 1, 3, 5-Триазины [(193. Y = Cl, NH₂, C₆H₅; 194, Y = O, S)] образуются из соответствующих мономеров Y—C \equiv N путем тримеризации при стоянии (Y = O), при нагревании (Y = NH₂) или в присутствии катализаторов (например, Cl₂, когда Y = Cl, и ClSO₃H, когда Y = C₆H₅). Аналогичные насыщенные гетероциклические системы получают путем тримеризации (обычно in situ) соединений, содержащих C—Z-связь [примеры: C₆H₅NH₂ + CH₂O \rightarrow (195); NH₃ + CH₂O \rightarrow гексаметилентетрамин (41, стр. 116); CH₃CHO \rightarrow паральдегид (196); R₂CS \rightarrow (197); 2C₆H₅NH₂ + H₂S + 3CH₂O \rightarrow (198)].

Тетразины. Методы получения 1, 2, 3, 4- и 1, 2, 4, 5-тетразинов иллюстрируются схемами (199) — (204).





РЕАКЦИИ АРОМАТИЧЕСКИХ КОЛЕЦ

В дальнейшем материал излагается по возможности в той же последовательности, как это было сделано для шестичленных ароматических систем, содержащих один гетероатом (ср. стр. 46—73). Однако следует отметить, что некоторые классы соединений с двумя гетероатомами не существуют вообще, в других случаях не известны их реакции. Например, известны лишь дибензопроизводные ионов оксазония и тиазония (т. е. феноксазония и фенотиазония). Это неудивительно, так как ионы пирилия и тиapiрилия неустойчивы. Можно предположить, что с введением второго гетероатома неустойчивость системы возрастает. Оксазоны и тиазоны, как известно, существуют, но по сравнению с пиронами и даже тиapiронами они мало изучены. Таким образом, большинство примеров взято из химии азинов; широко исследованы диазины и бендизазины, в меньшей степени — диазоны, диазиниевые соли, триазины и тетразины.

Весьма характерной является закономерность изменения свойств в ряду бензол — пиридин — диазины. Реакции с электрофильными агентами протекают труднее, чем для пиридина, как у атома азота (который имеет слабоосновной характер), так и у атомов углерода кольца (без активации реакция не идет вообще). Наоборот, нуклеофильная атака происходит легче, чем для пиридина, и реагенты, которые взаимодействуют только с четвертичными солями пиридиния, иногда вступают в реакцию с самими диазинами.

Диазины имеют ароматический характер, что проявляется в их способности сохранять в реакциях ароматизованное состояние цикла. Вполне очевидно, что соли феноксазония, соли фенотиазония, оксазоны и тиазоны обладают меньшей ароматичностью; они

проявляют ме-
стояние, если
Электрофи-
соединений за-
пиразин 0,37;
бензольное ко-
р_{Ka} (хиноксал-
метричных со-
словливает ос-
ществ можно
разины проявл-
Мало изве-
комплексы с и-
Алкилгалогени-
нами; если ато-
α- или β-полож-
разуются толь-
ходятся в γ-по-
жестких услови-
атомам азота.
окислении над-
дом, чем сооте-
чем только пир-
ответствующие
Электрофил-
ствии электроф-
собны к реакци-
жащие одну с-
вступают в ре-
диазины с дву-
роды (примерн-
активирующие
как фенол). Ди-
группой.

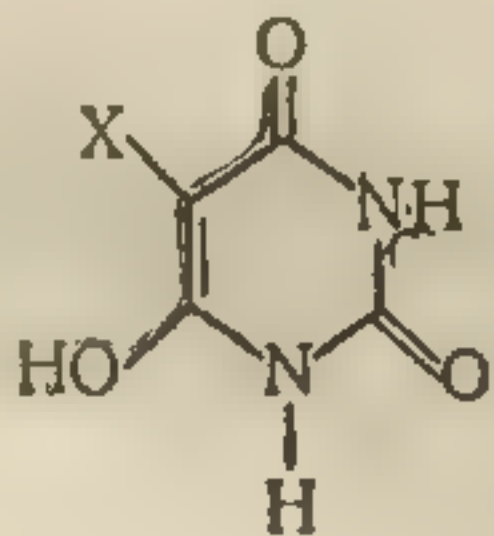
В пиридине
жении 5, нигро-
и азосочетани-

проявляют меньшую склонность возвращаться в ароматическое состояние, если оно нарушено в ходе реакции.

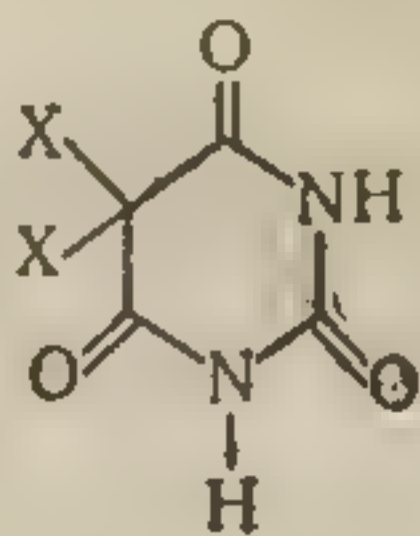
Электрофильная атака на атомы азота кольца. Основность этих соединений заметно меньше, чем основность пиридина (pK_a 5,14): пиразин 0,37; пиримидин 1,10; пиридазин 2,10. Конденсированное бензольное кольцо часто оказывает заметное влияние на величину pK_a (хиноксалин $\sim 0,6$; хиназолин 3,31; циннолин 2,64). Для асимметричных соединений не известно, какой гетероатом азота обуславливает основные свойства молекулы. Для характеристики веществ можно использовать монопикраты. В безводной среде пиразины проявляют двухосновный характер.

Мало известно о способности этих соединений образовывать комплексы с ионами металлов, галогенами и кислотами Льюиса. Алкилгалогениды реагируют с диазинами труднее, чем с пиридинами; если атомы азота находятся по отношению друг к другу в α - или β -положении (например, пиримидины, пиридазины), то образуются только моночетвертичные соли, если же атомы азота находятся в γ -положении (например, хиноксалины, феназины), то в жестких условиях могут образоваться четвертичные соли по обоим атомам азота. Аналогично происходит образование N-окисей при окислении надкислотами; эти реакции протекают с большим трудом, чем соответствующие реакции производных пиридина, причем только пиразин и его бензопроизводные удается перевести в соответствующие N-окиси.

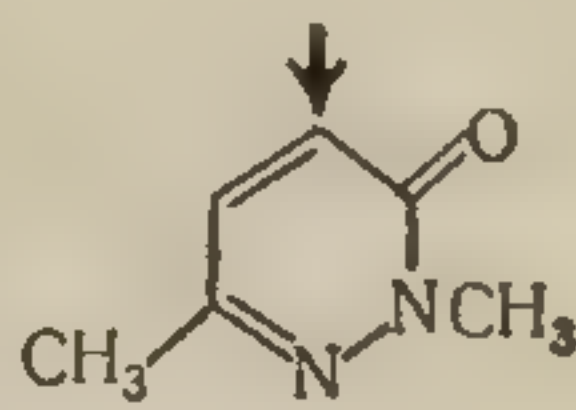
Электрофильная атака на углеродные атомы кольца. При действии электрофильных агентов неактивированные диазины не способны к реакциям замещения у атомов углерода. Диазины, содержащие одну сильно активирующую группу (например OR, NH_2) вступают в реакции замещения с трудом (примерно как пиридин), диазины с двумя такими группами легко замещают свои водороды (примерно как бензол), а диазины, содержащие три сильно активирующие группы, взаимодействуют очень легко (примерно как фенол). Диазон реагирует как диазин с одной активирующей группой.



(205)



(206)

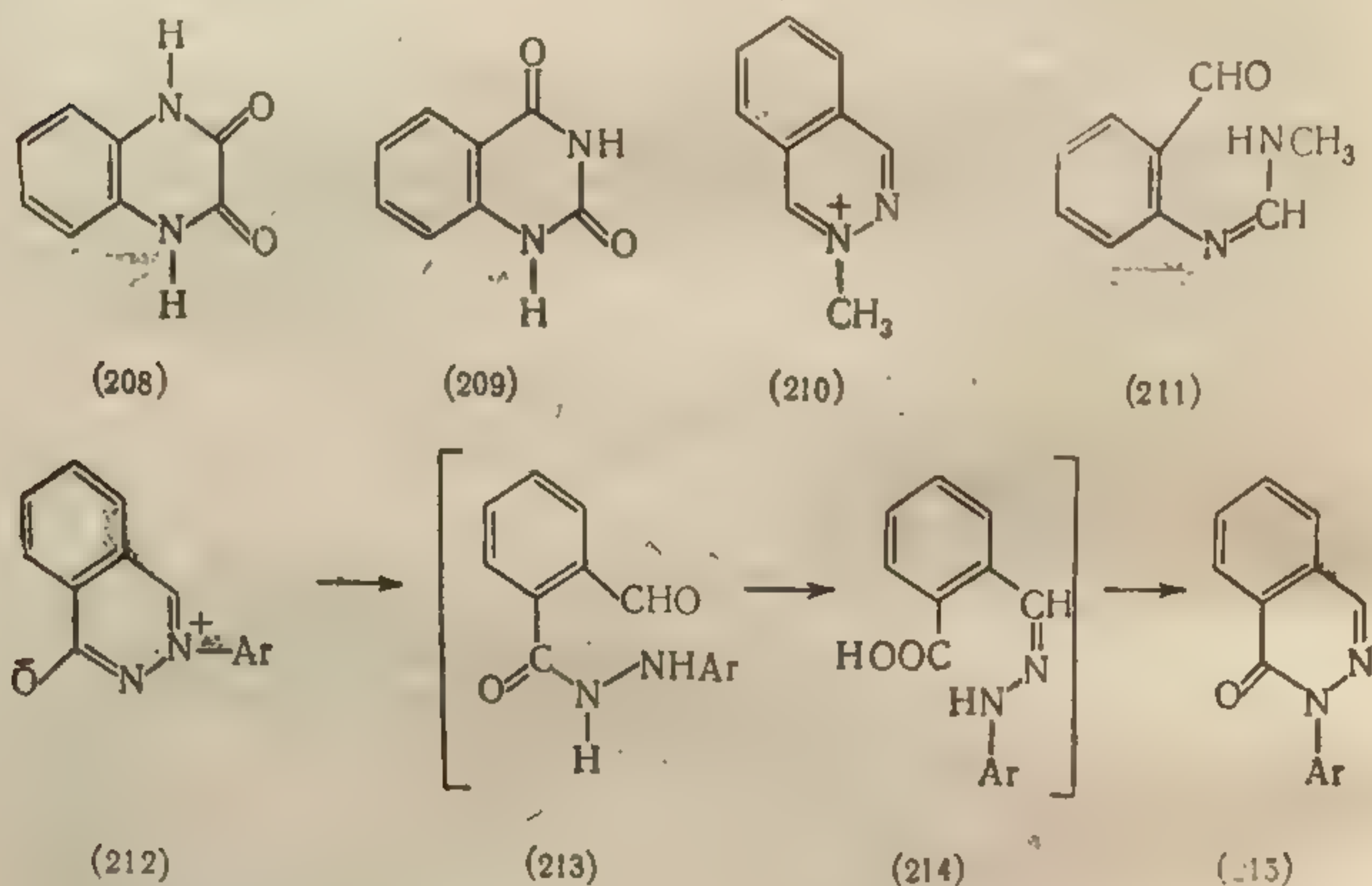


(207)

В пиримидинах электрофильное замещение происходит в положении 5; нитрозирование, аминометилирование (реакция Манниха) и азосочетание протекают легко, если пиримидины содержат

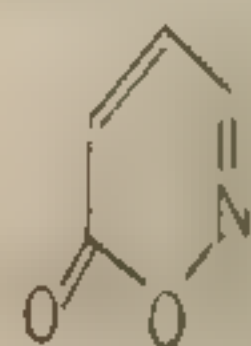
активирующие группы в положениях 2, 4 и 6. Галогенирование (Br_2 или Cl_2 в H_2O , CH_3COOH или CHCl_3 , $20-100^\circ$) также может происходить только в присутствии одной или двух активирующих групп. Иногда в результате деароматизации кольца образуются 5,5-дигалогенопроизводные; например, барбитуровая кислота (15) легко дает соединения (205) и (206). Аналогичным путем при взаимодействии барбитуровой кислоты с алкилгалогенидами и альдегидами в щелочной среде можно получить 5,5-диалкил- и 5-алкилиденпроизводные. В результате хлорирования пиразина при 400° образуется смесь моно-, ди-, три- и тетрахлорпиразинов, по-видимому, по свободнорадикальному механизму. Пиридазон (207) хлорируется при 100° , как показано на схеме.

Диазины иногда удается окислить непосредственно до диазонов; хиноксалин дает соединение (208) ($\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8-\text{H}_2\text{O}$), а хиназолон-4 образует соединение (209) (KMnO_4 , CrO_3).



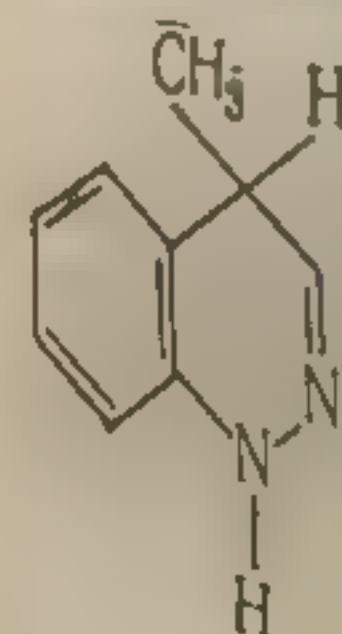
Нуклеофильная атака на углеродные атомы кольца. При действии гидроксильных ионов диазиниевые соли образуют псевдооснования, которые могут диспропорционироваться [пример: ион 2-метилфталазония (210) \rightarrow 2-метилфталазон-1 + 2-метил-1,2-дигидрофталазин] или претерпевают размыкание кольца [пример: ион 3-метилхиназолия \rightarrow (211)]. Под действием водных растворов кислот соединение (212) превращается в соединение (215), по-видимому, путем присоединения молекулы воды к протонизированному месту, как это показано на схеме. Кольца оксазонов, например в соединениях (216) и (217), и оксаздионов, напри-

мер в диазине
ствием щелочи
Амидные производные, пиразины
тереоатомы распадаются
нов превращаются
дают соответствующий

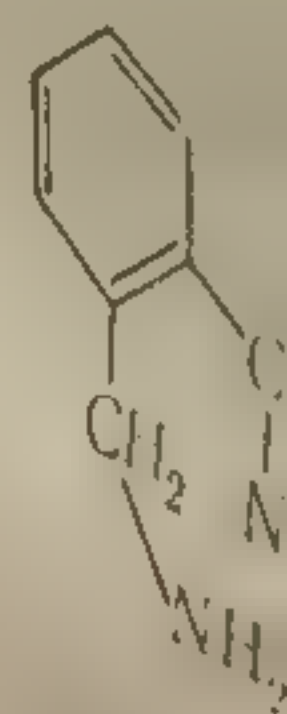


(216)

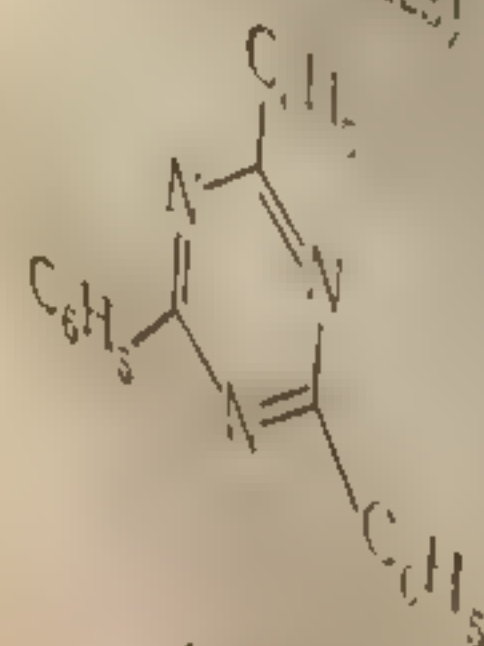
При взаимодействии
цианистым водородом
(219; $\text{Y} = \text{R}, \text{CN}$),
2,5-диметилпиразин



(220)



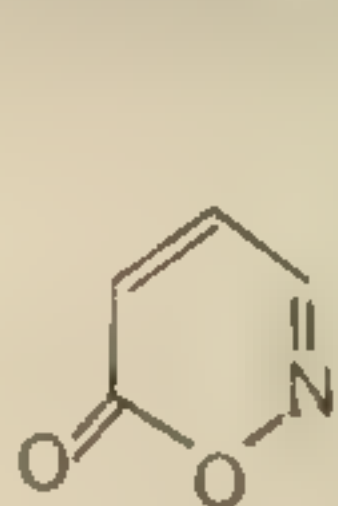
(223)



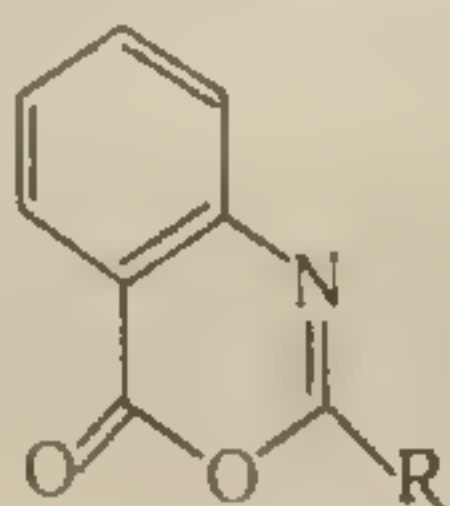
(225)

мер в изатонном ангидриде (218), быстро размыкаются под действием щелочи.

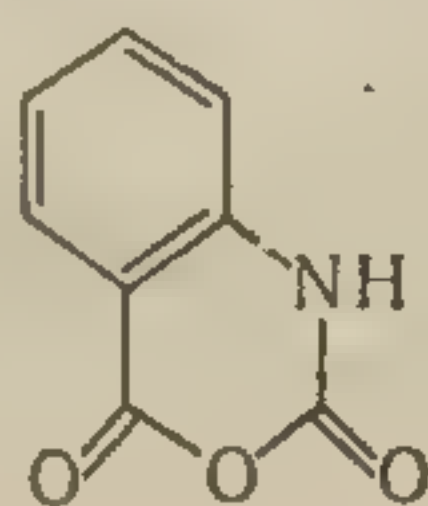
Амидные ионы реагируют с диазинами; так, 4-метилпиримидин под действием NaNH_2 легко образует 2-амино- и 2,6-диаминопроизводные, пиразин дает 2-аминопиразин. Оксазоны, в которых гетероатомы расположены не рядом, при действии аммиака и аминов превращаются в диазоны; например соединения (217) и (218) дают соответствующие хиназолонны.



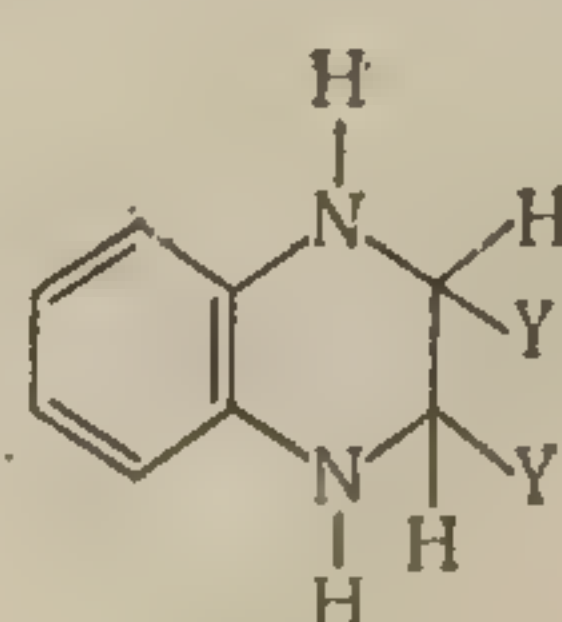
(216)



(217)

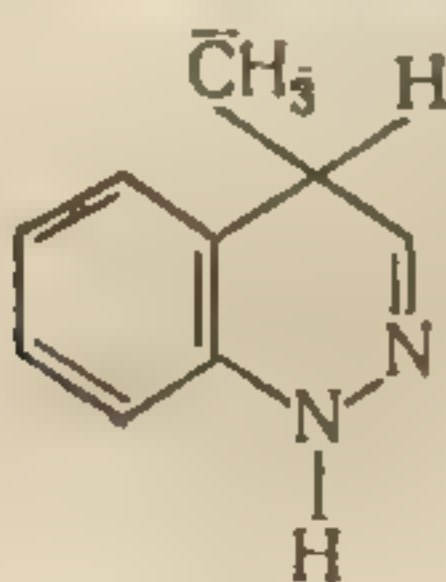


(218)

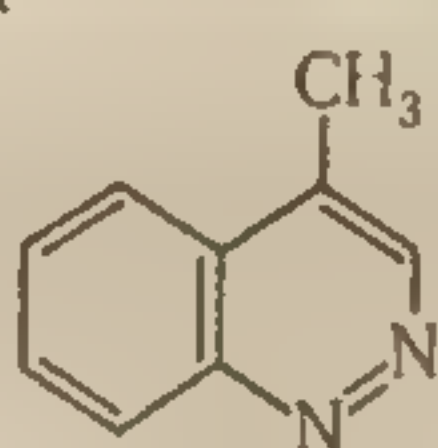
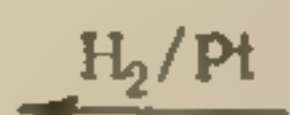


(219)

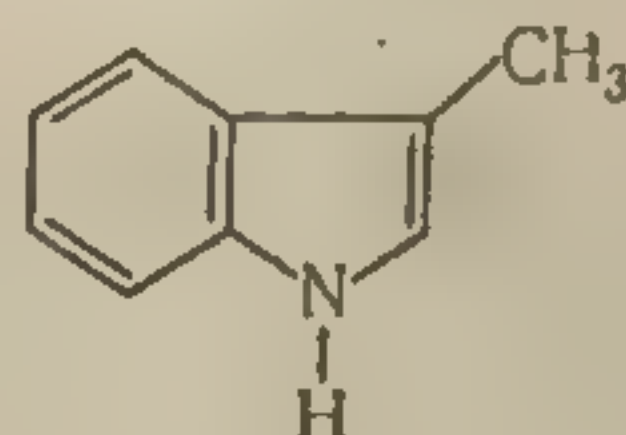
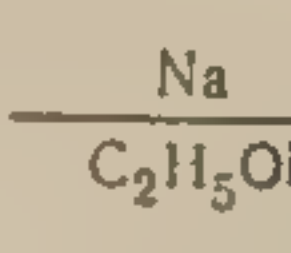
При взаимодействии с металлоорганическими соединениями и цианистым водородом хиноксалин превращается в соединения типа (219; $\text{Y} = \text{R}, \text{CN}$), однако часто происходит реароматизация; так, 2,5-диметилпиразин с ариллитием дает 3-арилпроизводные.



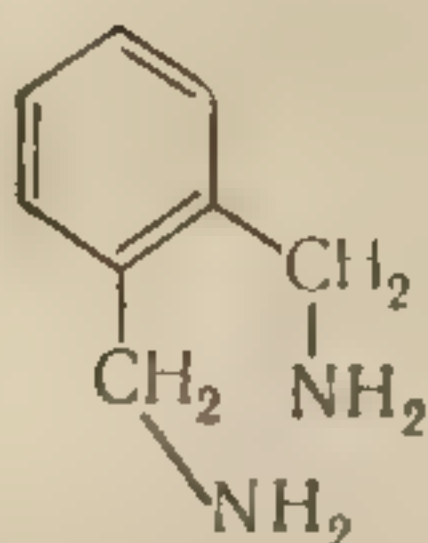
(220)



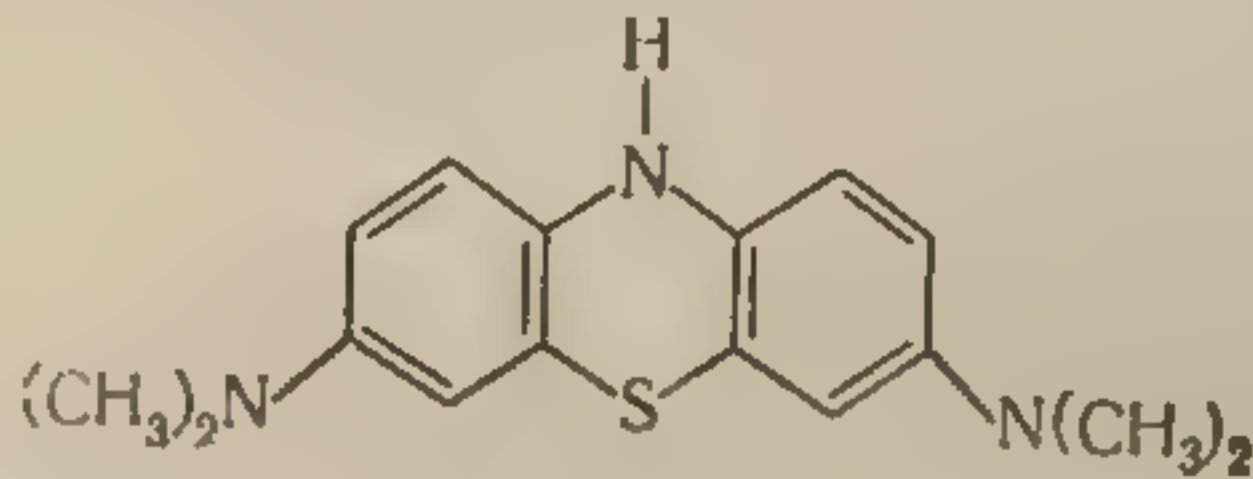
(221)



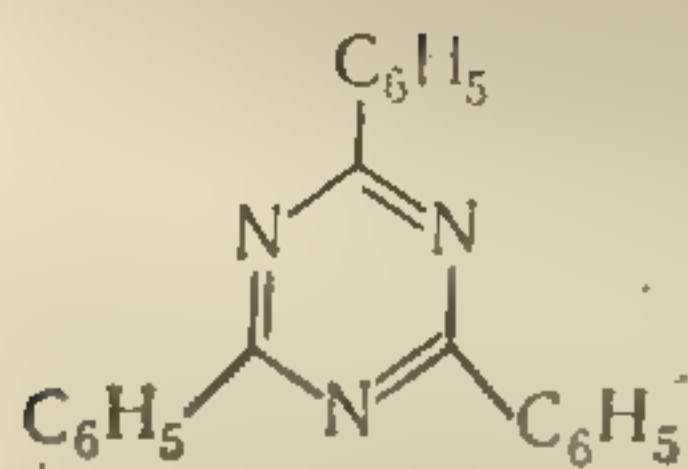
(222)



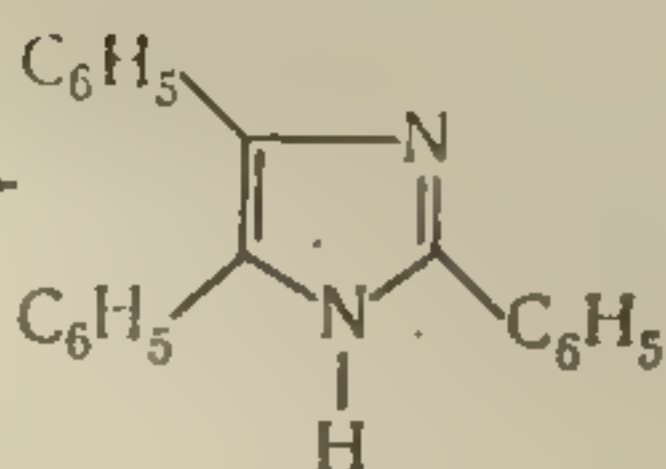
(223)



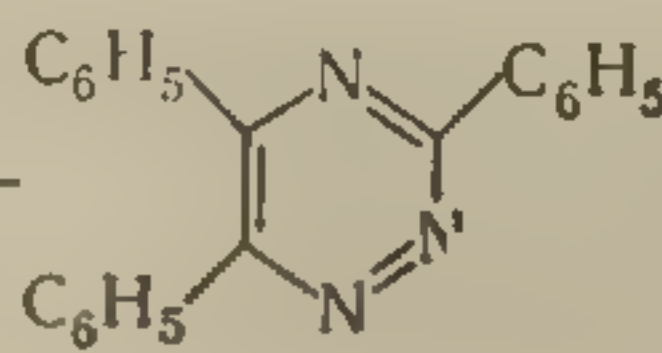
(224)



(225)



(226)



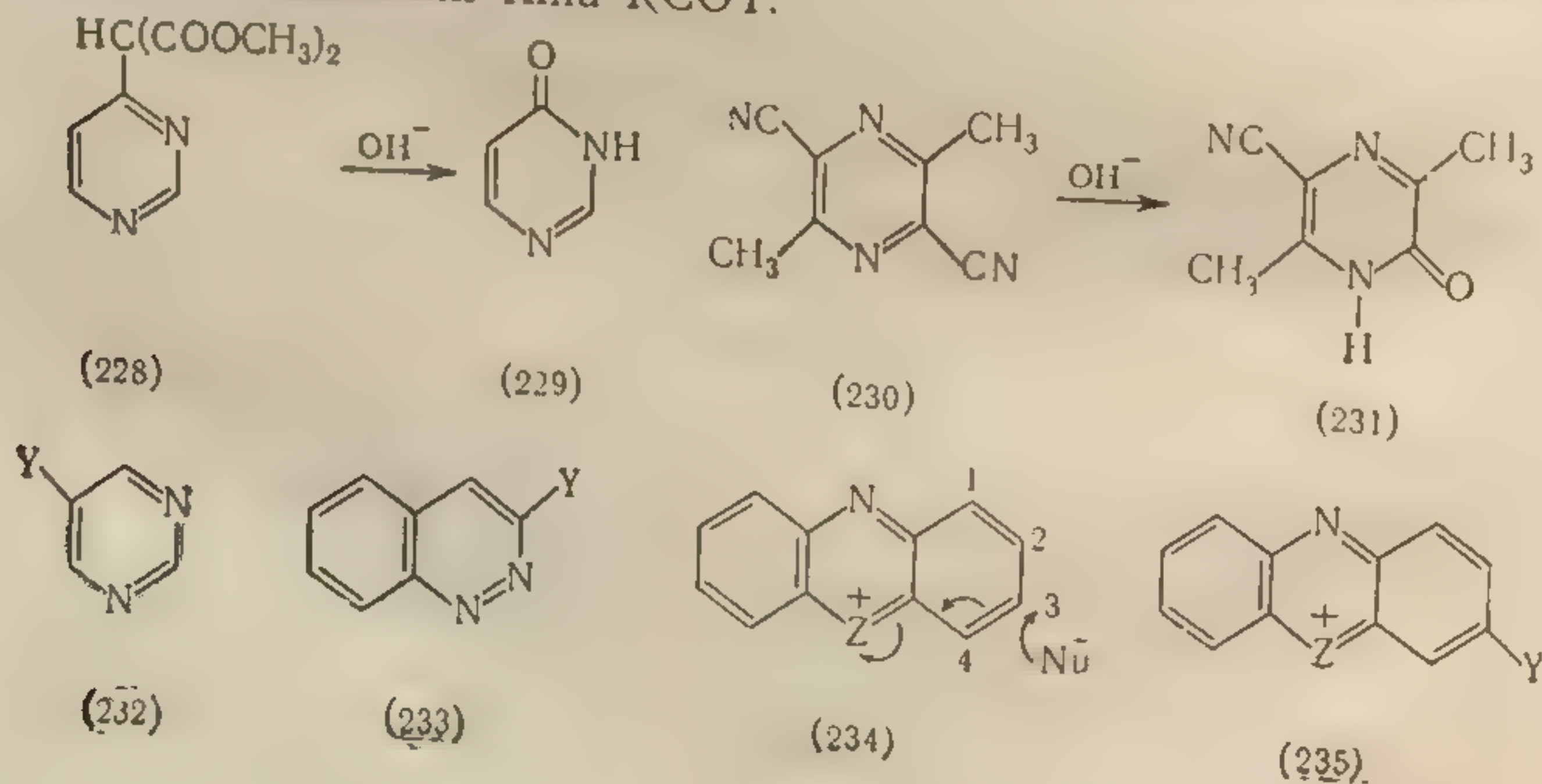
(227)

Диазины легко восстанавливаются каталитически или химически. Пиридазин дает тетраметилендиамин, а также продукты частичного гидрирования ($\text{Na}-\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$). Циннолины образуют дигидропроизводные (пример: 221 \rightarrow 220) или индолы путем сужения цикла (пример: 221 \rightarrow 222). Фталазин дает 1, 2, 3, 4-тетрагидрофталазин (Na/Hg) или соединение (223; $\text{Zn}-\text{HCl}$). Пиразины и пиримидины гидрируются до гексагидропроизводных, а хинолины и хиноксалины — до 1, 2, 3, 4-тетрагидропроизводных (например, при действии $\text{Na}-\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$). Особенно легко восстанавливаются соли фенотиазония и феноксазония; например, метиленовый голубой (176) с большинством восстановителей дает соединение (224). Некоторые триазины при восстановлении ($\text{Zn}-\text{CH}_3\text{COOH}$) претерпевают сужение цикла и превращаются в имидазолы (пример: 225, 227 \rightarrow 226) [2].

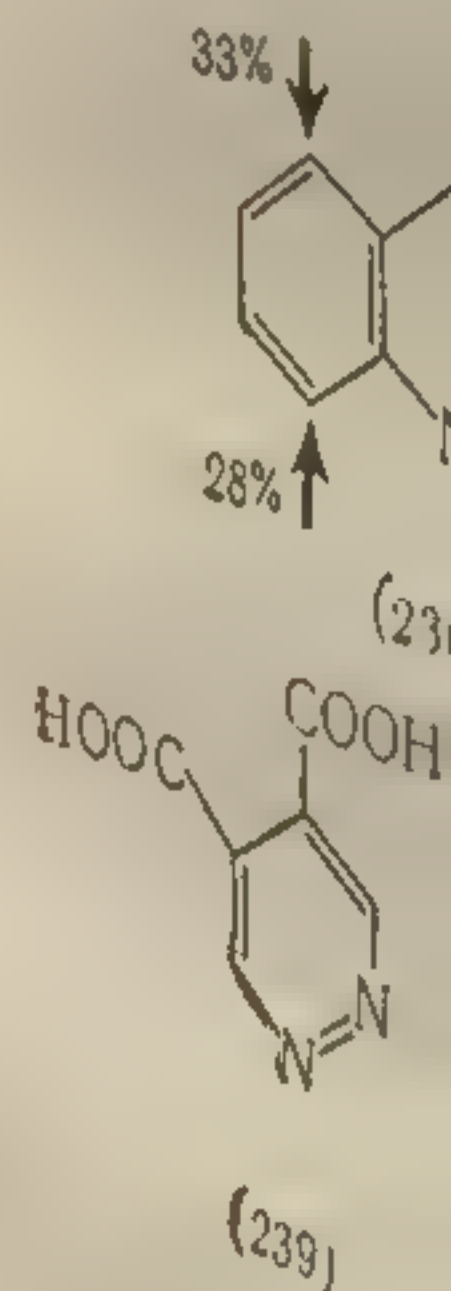
РЕАКЦИИ ЗАМЕСТИТЕЛЕЙ В АРОМАТИЧЕСКИХ КОЛЬЦАХ

Поскольку соли оксазония и тиазония не известны (за исключением их дибензопроизводных), а оксазоны, тиазоны, триазины и тетразины пока еще сравнительно мало изучены, в этом разделе рассматриваются главным образом реакции заместителей у диазинов и их бензопроизводных.

Заместители, находящиеся в α - или γ -положении по отношению к атому азота, реагируют так же, как заместители, находящиеся в положениях 2 и 4 молекулы пиридина (ср. стр. 73—104). Влияние второго атома азота в диазинах заключается в повышении реакционной способности в сторону сходства с соответствующими карбонильными соединениями (см. обсуждение на стр. 73). Например, нуклеофильные замещения типа (228 \rightarrow 229) и (230 \rightarrow 231) не известны для пиридиновых производных, но они имеют аналогию в реакциях соединений типа RCOY .



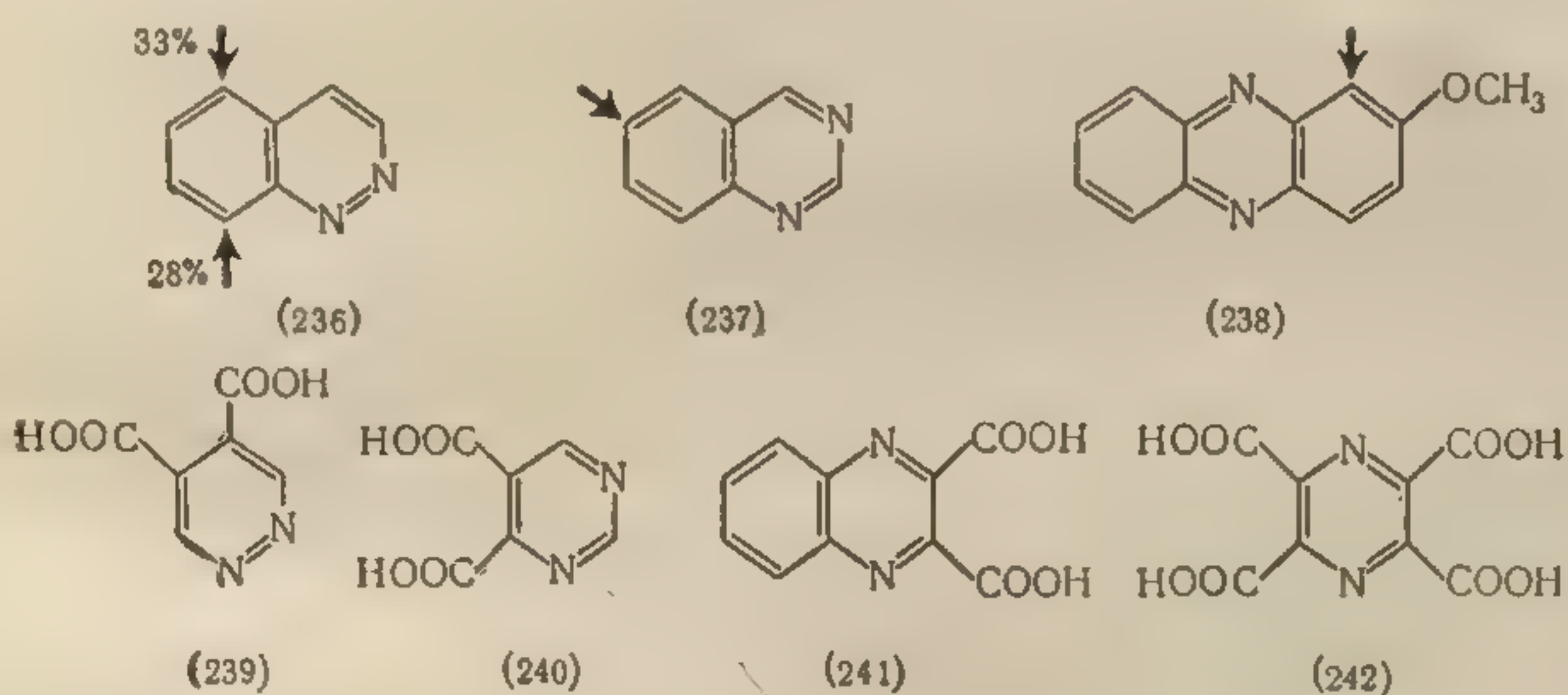
Заместители
единственные
 γ -положении
аналогично зам
Благодаря фикс
ная способность
добна реакцион
В ряду бенз
правляется как
зольных колец,
на α - и γ -углеро
бенздиазинов с
137). Однако в
 $\text{Z} = \text{NR}, \text{O}, \text{S}$
гетероциклическ
так как недоста
конденсированн
триваются на ст
но- и 3-галоген
и γ -заместители
добное свойство



Конденсирова
шение у бенздиа
(236, 237) показ
ностью аромати
буются жесткие
групп $[\text{CH}_2\text{O}]$ в со
 KMnO_4 в щелочно
ные кольца до с
циннолин дает ди
(240); феназин ло

Заместители, находящиеся в положении 5 пиримидинов (232), — единственные заместители азинов, которые не находятся в α - или γ -положении по отношению к атому азота кольца. Они реагируют аналогично заместителям пиридинов, находящимся в положении 3. Благодаря фиксированному положению двойных связей реакционная способность заместителей циннолина в положении 3 (233) подобна реакционной способности у 3-замещенных изохинолинов.

В ряду бензопроизводных пиридина электрофильная атака направляется как на гетероатом азота, так и на атомы углерода бензольных колец, в то время как нуклеофильная атака направлена на α - и γ -углеродные атомы гетероциклического кольца. В химии бенздиазининов сохраняются те же закономерности (см. стр. 134, 137). Однако в ионах феназония, феноксония и фенотиазония (234; $Z = NR, O, S$) нуклеофильные агенты с трудом могут атаковать гетероциклическое ядро, и реакция протекает в положении 3 (234), так как недостаточная электронная плотность способствует атаке конденсированных бензольных колец. Реакции такого типа рассматриваются на стр. 138. В этих соединениях (ср. 235) 3-окси-, 3-амино- и 3-галогеногруппы иногда реагируют, как соответствующие α - и γ -заместители гетероциклической системы (см. стр. 139, 141); подобное свойство солей ксантония описано выше (стр. 89).

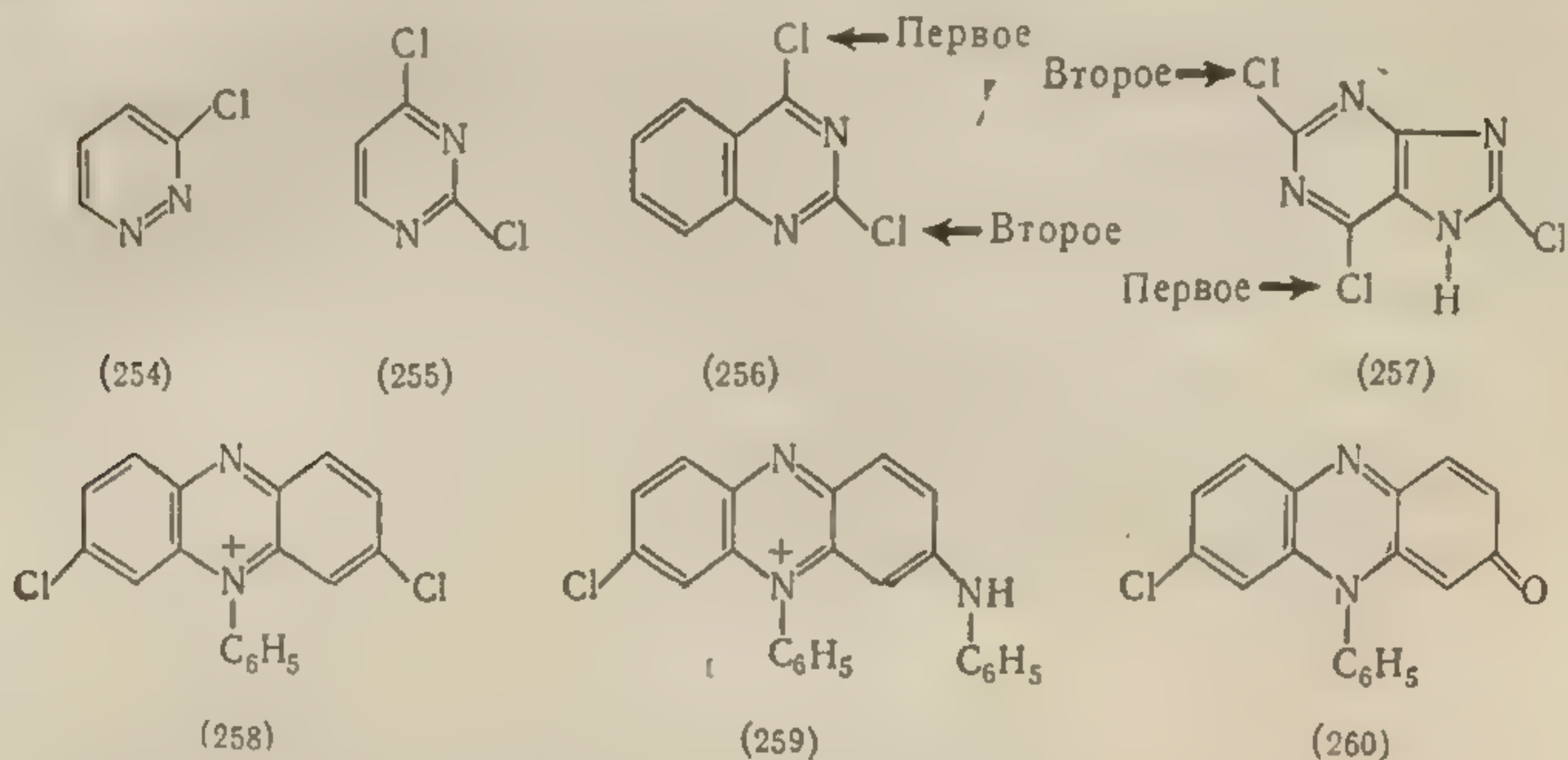


Конденсированные бензольные кольца. Электрофильное замещение у бенздиазининов происходит в бензольном кольце [на схемах (236, 237) показана ориентация при нитровании]; в случае полностью ароматических соединений для протекания реакции требуются жесткие условия или наличие в молекуле активирующих групп [CH_3O в соединении (238)]. Сильные окислители (например, $KMnO_4$ в щелочной среде) разрушают конденсированные бензольные кольца до соответствующих карбоновых кислот; например, циннолин дает дикарбоновую кислоту (239), хиназолин — кислоту (240); феназин легко окисляется до кислот (241) и (242).

Алкильные группы. Алкильные группы «активны» в том случае, если они находятся в α - или γ -положении по отношению к атому азота, как в 3- или 4-метилпиридазине, 4-метилциннолине, 1-метилфталазине, 2-метилпиразине и 2-метилхиноксалине. Они реагируют с альдегидами, галогенами, фталевым ангидридом, двуокисью селена, перманганатом калия и т. д. почти так же, как метильная группа в 2-пиколине (см. стр. 80, 81). Реакции алкилирования и ацилирования метильных групп (ср. стр. 79) меньше изучены, но все же их можно проводить, например, с 2-метилхиноксалином (применяя NaNH_2).

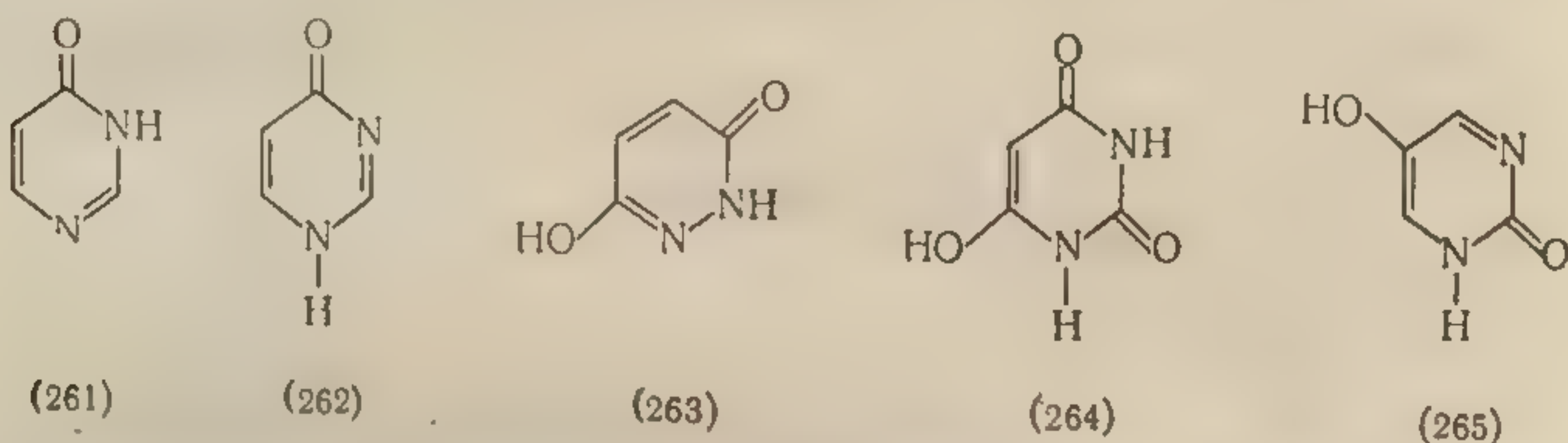
По сравнению с 2- или 4-метилпиримидином реакционная способность алкильных групп, находящихся в α - или γ -положении по отношению к двум атомам азота, повышается; например, может происходить конденсация Кляйзена с диэтилоксалатом. Благодаря частичной фиксации двойных связей метильные группы хиназолинов, находящиеся в положении 4, более реакционноспособны, чем метильные группы, находящиеся в положении 2. Как и следовало ожидать, повышенную реакционную способность проявляют α - и γ -метильные группы ониевых солей (ср. стр. 80, 81); так, ион 1,2,3-триметилхиноксалиния (253) очень легко образует цианиновые красители $[\text{HCOONa}-(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}]$.

Атомы галогенов. Атомы галогенов реакционноспособны, если они занимают α - или γ -положение по отношению к атому азота кольца. Например, атомы хлора в 3-хлорпиридазине (254), 1-хлорфталазине и 2-хлорпиразине претерпевают обычные реакции нуклеофильного замещения (ср. стр. 85) гораздо легче, чем в 2-хлорпиридине. В таких полигалогенопроизводных, как 3,6-дихлорпиридазин, 2,4,6-трихлорпиримидин и цианурхлорид (40; $\text{Y} = \text{Cl}$; стр. 118), атомы хлора, находящиеся в других положениях замещаются медленнее, так как введенные группы (например, OH и NH_2) частично уменьшают активирующее влияние гетероатомов азота. В хиназолинах (но не в пиримидинах), благодаря частичной фиксации двойных связей, атомы хлора, находящиеся в положении 4, более реакционноспособны, чем атомы хлора, находящиеся в положении 2. Так, в 2,4-дихлорпиримидинах (255) примерно одинаково легко идет замена атомов хлора в положениях 2 и 4, в то время как в 2,4-дихлорхиназолине (256) замещение галогена происходит почти исключительно в положении 4. Точно так же для 2,6,8-трихлорпурина (257) порядок замещения атомов галогенов другими группами будет 6, 2, 8. В 3,4-дихлорциннолине из двух атомов хлора легко замещается только атом хлора в положении 4; галогены, связанные с положением 5 пиримидинового кольца, не реакционноспособны. Восстановительное элиминирование галогенов (ср. стр. 85) сопровождается восстановлением кольца (например, у галогенхиназолинов).



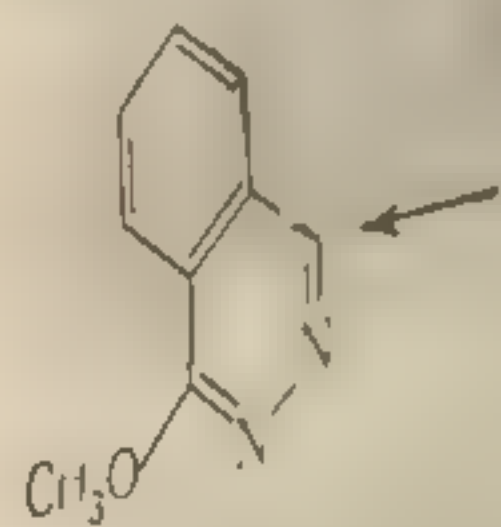
Как указывалось выше (стр. 137), атом галогена в положении 3, например в солях феназония, реакционноспособен [п р и м е р ы: (258 → 259, 260) при 20° с $C_6H_5NH_2$ и $CH_3COONa \cdot H_2O$ соответственно].

Нитро- и нитрозогруппы. Нитро- и нитрозогруппы обычно реагируют аналогично нитро- и нитрозогруппам, связанным с пиридиновым циклом (ср. стр. 87).

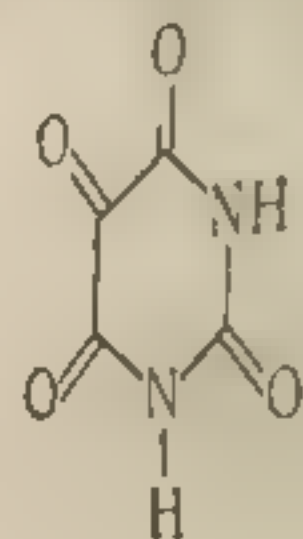


Гидроксильные, алкоксильные и карбонильные группы. Соединения, которые потенциально могут содержать одну гидроксильную группу в α - или γ -положении по отношению к атому азота кольца, существуют главным образом в кетонной форме, как, например, 2- и 4-оксипиримидины, 6- и 8-оксипурины, монооксиптеридины и т. д. [3—6]. Структура α -кетонных, по-видимому, более устойчива, чем структура γ -кетонных. Например, 2 части соединения (261) находятся в равновесии с 1 частью соединения (262) [3—6] (ср. стр. 88). Мало известно о соединениях, содержащих две гидроксильные группы, однако данные об УФ-спектрах [7] (ср. стр. 268) показывают, что соединение (263) находится главным образом в указанной форме, а не в форме диола или диона. Барбитуровая кислота имеет строение (264). Предполагается, что гидроксильные группы в положении 5 пиримидинов существуют как таковые [п р и м е р: изоурацил (265)].

Диазиды могут превращаться в меркаптановые в результате гидролиза: $-C_6H_4NO_2$ и Cl



(266)

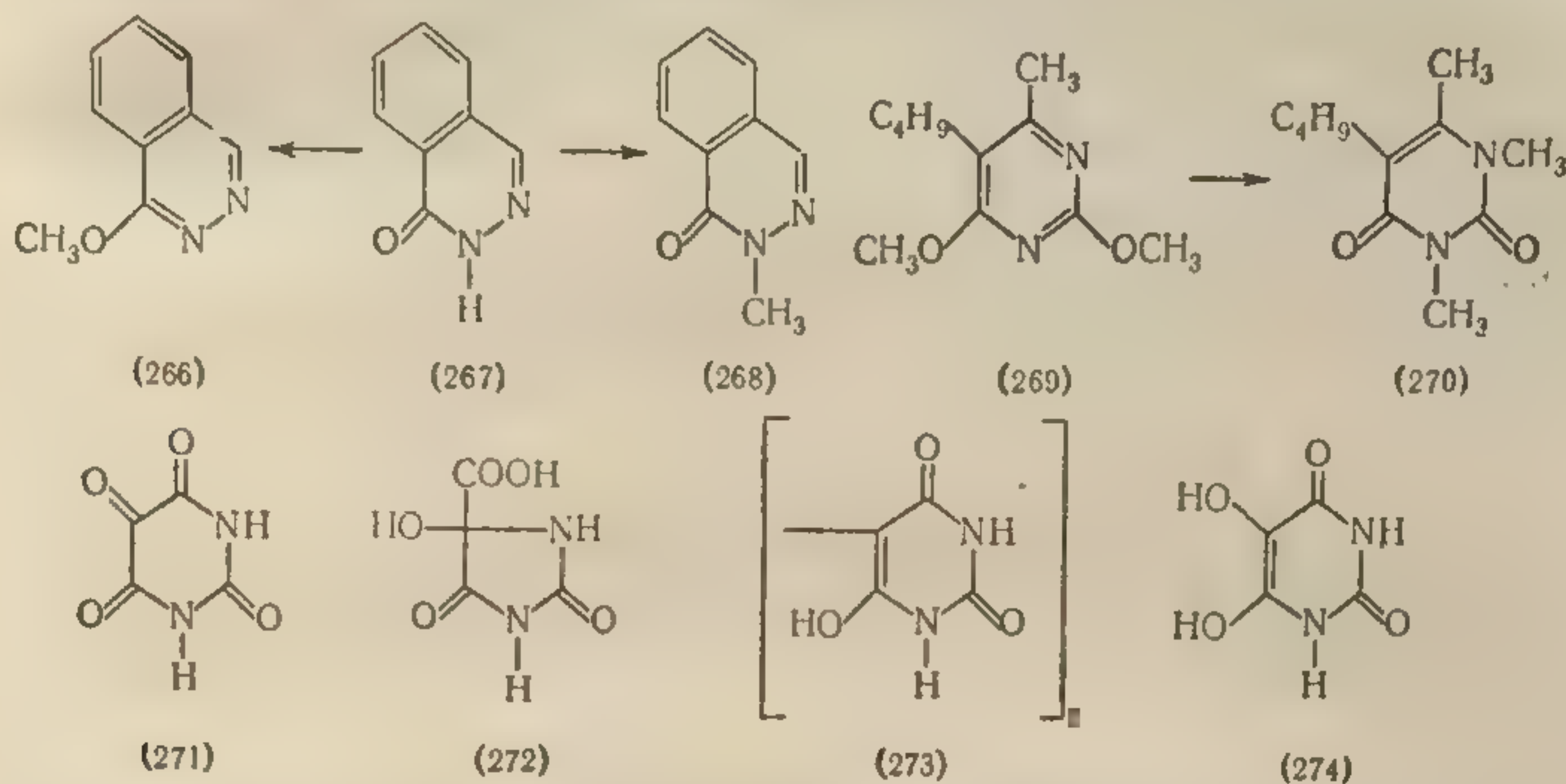


(271)

α - и γ -Алкоксипурины являются нуклеофилами (при разрыве связи) и различны по реакционной способности (при перегруппировке). Известны примеры аллоксанина, находящегося в положении α к нитрогруппе, терпящего перегруппировку в кислоты * [Na]. Соединения до соответствия до аналога и реагируют как аминокислоты. Аминогруппы в аминной, а не в амидной форме, обладают физическими свойствами с 4-аминопиримидином (стр. 93). Аминогруппы ведут себя подобно γ -аминогруппам.

* Перегруппировка в уксусную кислоту и

Диазины ведут себя аналогично пиридонам (стр. 90). Они могут превращаться в хлордиазины под действием POCl_3 [пример: мочева кислота (35, стр. 207) \rightarrow 2, 6, 8-трихлорпурин (257)], в результате алкилирования образуются О- или N-алкильные производные или их смесь [пример: 267 \rightarrow 266, 268 с $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ — $\text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_2$ и CH_3I — KOH соответственно].



α - и γ -Алкоксигруппы (особенно в пиримидинах) легко претерпевают нуклеофильное замещение, давая amino-, окси- (таутомерия) и различные алкоксипроизводные. Так же легко происходит перегруппировка α - и γ -алкоксипроизводных в N-замещенные диазины (пример: 269 \rightarrow 270).

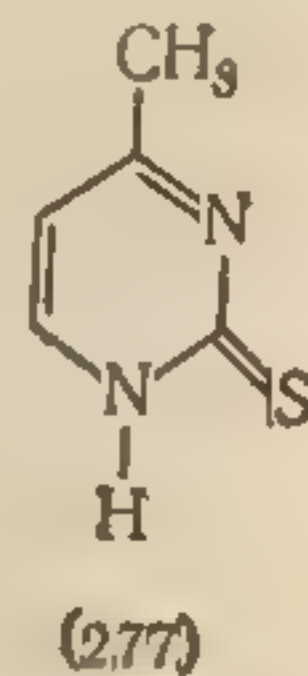
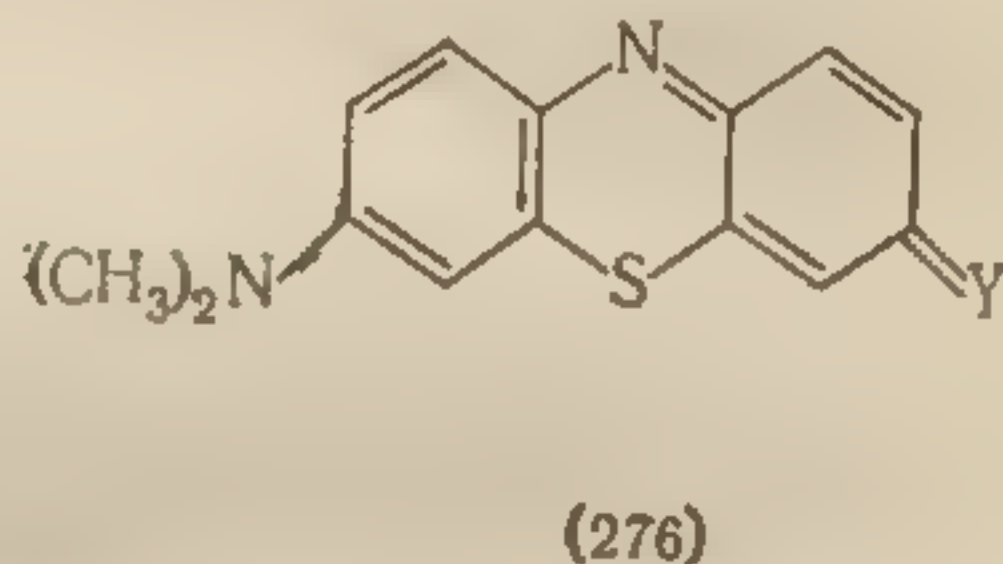
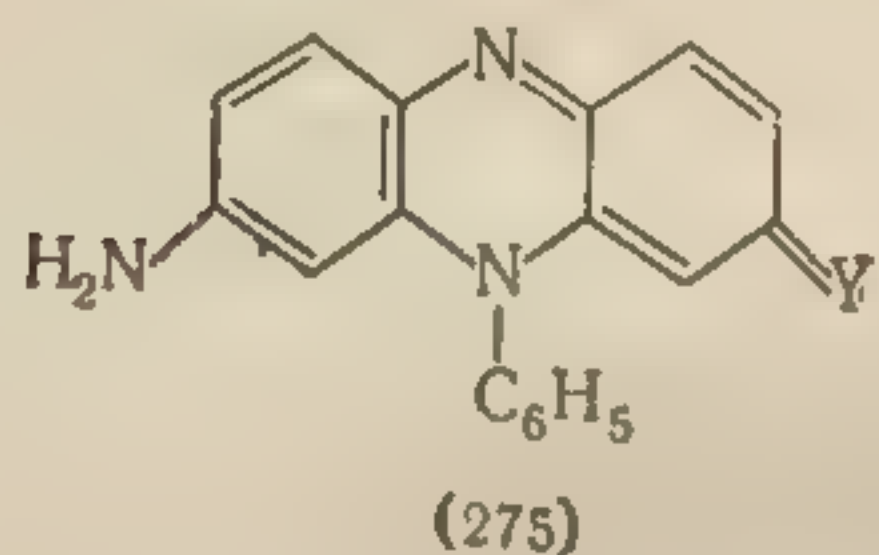
Известны производные диазина, аналогичные бензохинонам, например аллоксан (271), в котором карбонильная группа, находящаяся в положении 5, проявляет свойства кетонов. Аллоксан претерпевает перегруппировку, аналогичную образованию бензиловой кислоты* [$\text{Na}_2\text{CO}_3 \rightarrow$ аллоксановая кислота (272)] восстанавливается до соответствующего пинакона [$\text{H}_2\text{S} \rightarrow$ аллоксантоин (273)] или до аналога гидрохинона [$\text{SnCl}_2 \rightarrow$ диалуровая кислота (274)] и реагирует как дикетон с о-диаминами (см. стр. 127).

Аминогруппы. Аминосоединения существуют главным образом в аминной, а не в таутомерной иминной форме, как доказано с помощью физических методов (ср. стр. 266—270), например для 2- и 4-аминопиримидинов [8]. Аминосоединения реагируют в соответствии с закономерностями, известными в химии пиридина (ср. стр. 93). Аминогруппы 5-аминопиримидинов (т. е. β -аминогруппы) ведут себя подобно анилину, но соединения, содержащие α - или γ -аминогруппы, с трудом диазотируются, легко гидролизуются

* Перегруппировка Фаворского с образованием бензиловой (дифенилоксиуксусной) кислоты из бензила. — Прим. ред.

(например, $\text{H}_2\text{SO}_4\text{—H}_2\text{O}$, 100°) до соответствующих диазинонов и дают неустойчивые ацильные производные (легко гидролизующиеся с образованием исходного амина). *o*-Диамины претерпевают обычные реакции замыкания цикла (пример: 4,5-диаминопиридин + $\text{RCOCl} \rightarrow$ пурины; ср. стр. 220).

Необычной реакционной способностью обладают 3-аминогруппы, находящиеся в бензольных кольцах солей феназония, феноксазония и фенотиазония (ср. стр. 137). Так, феносафранин (250; $\text{Z} = \text{NC}_6\text{H}_5$, $\text{R} = \text{H}$) под действием щелочи превращается в имин (275; $\text{Y} = \text{NH}$), а в более жестких условиях — в феназон (275; $\text{Y} = \text{O}$); метиленовый голубой (250; $\text{Z} = \text{S}$, $\text{R} = \text{CH}_3$) при окислении ($\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7\text{—HCl}$) дает имин (276; $\text{Y} = \text{NCH}_3$), а при обработке щелочью — кетопроизводное (276; $\text{Y} = \text{O}$).

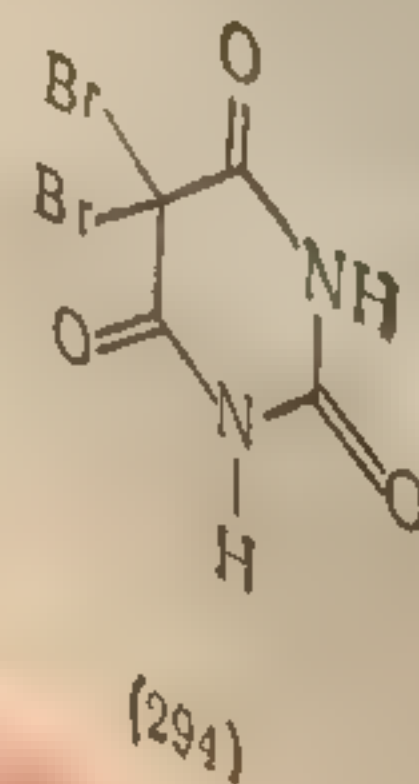
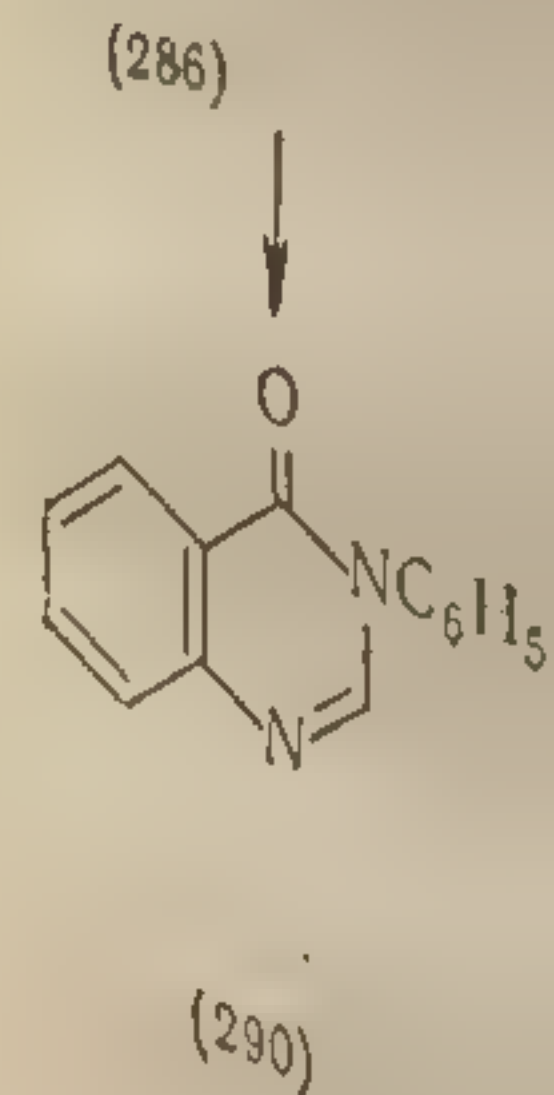
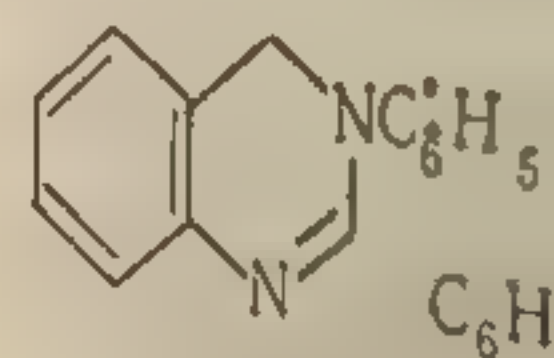
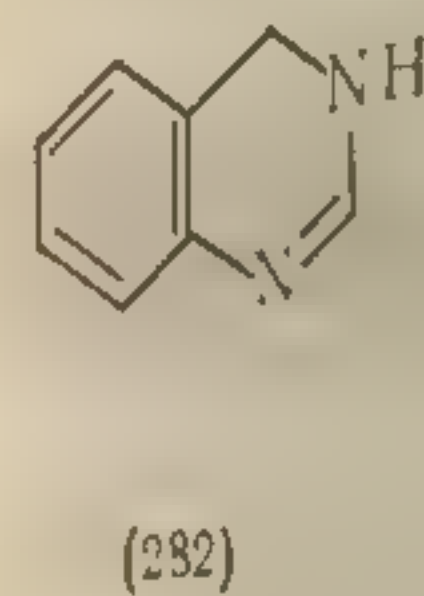


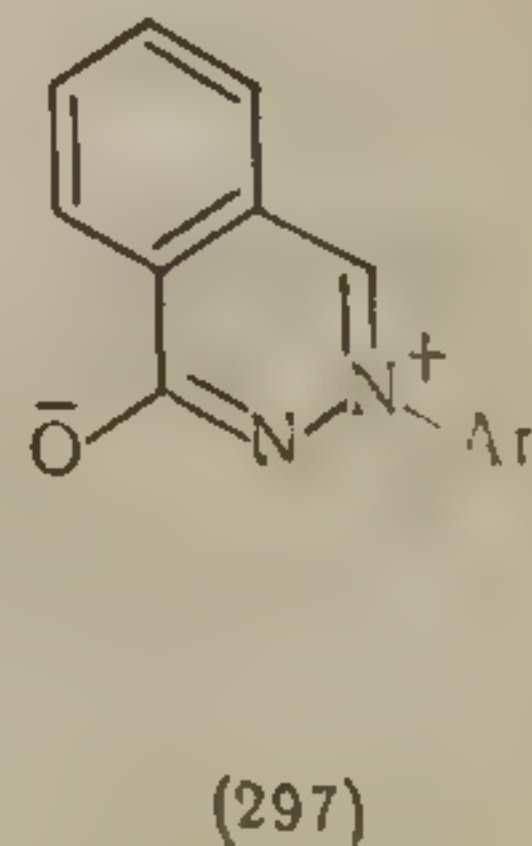
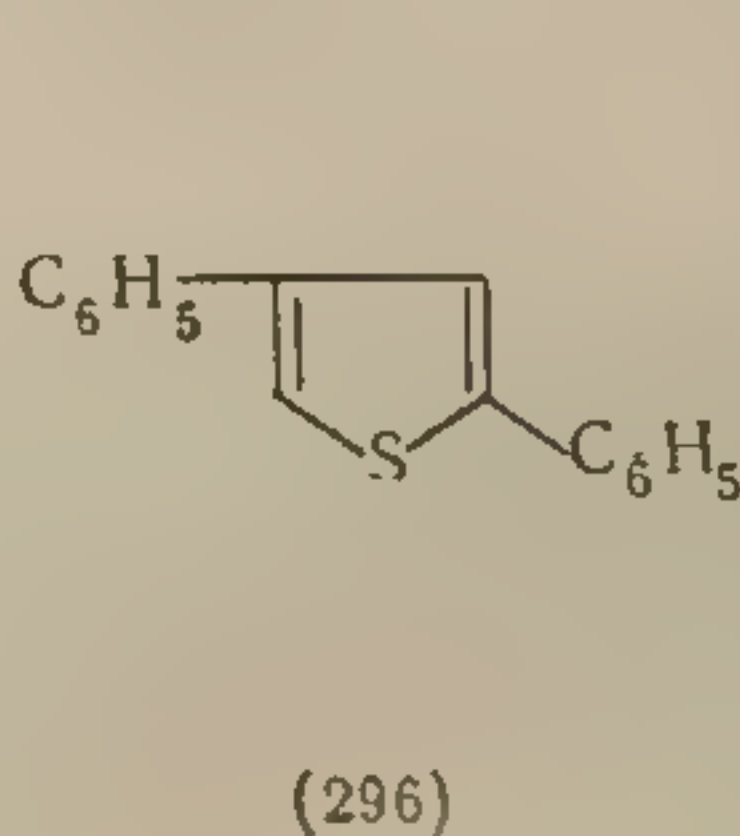
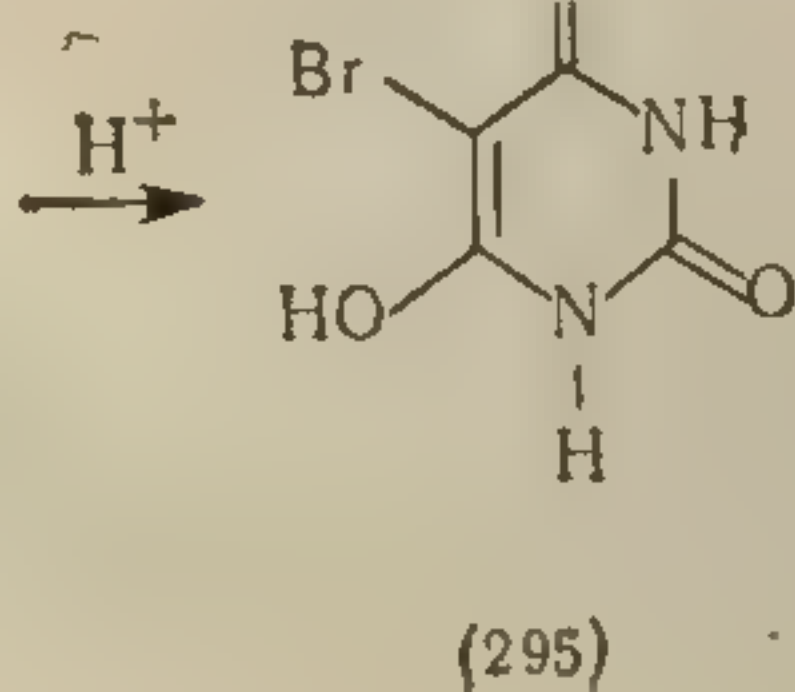
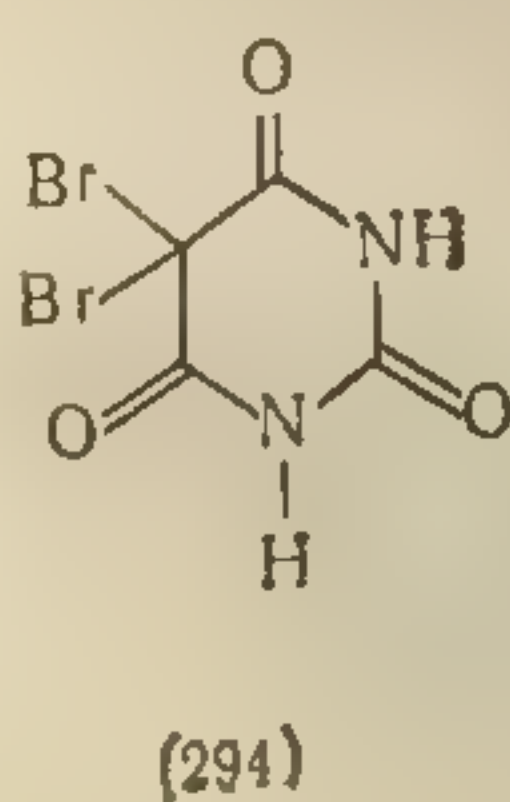
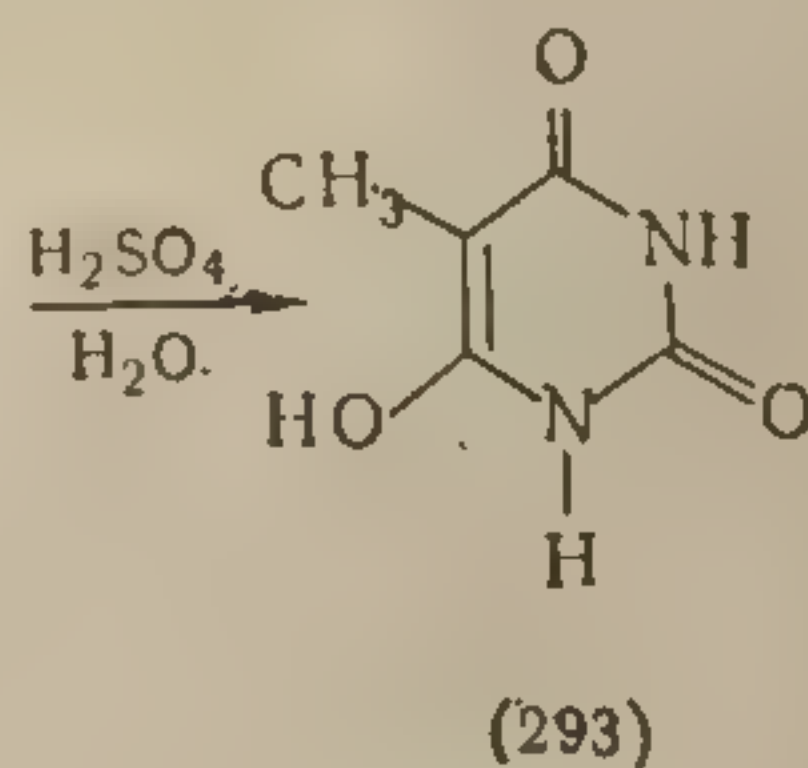
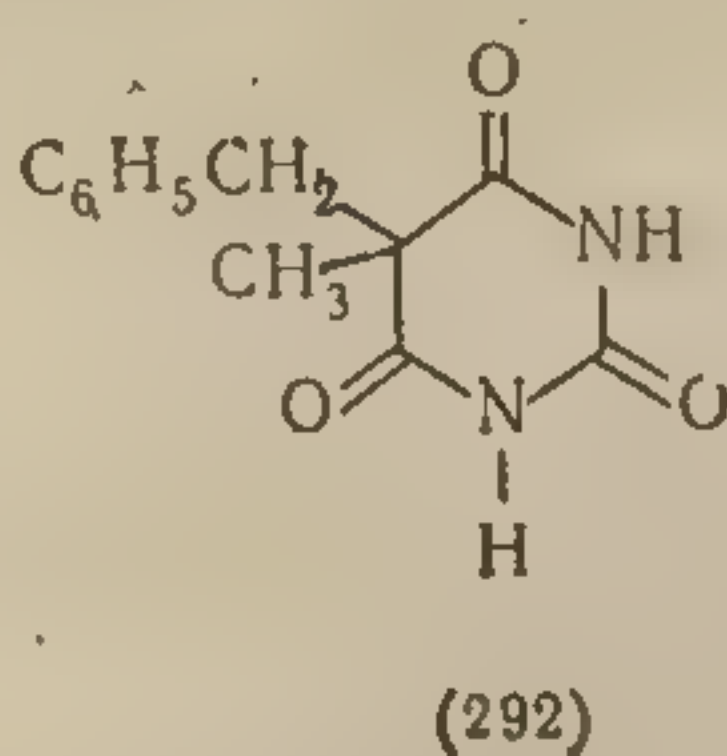
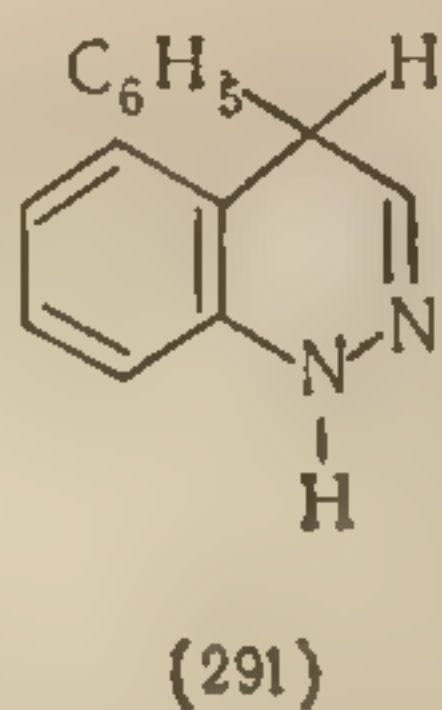
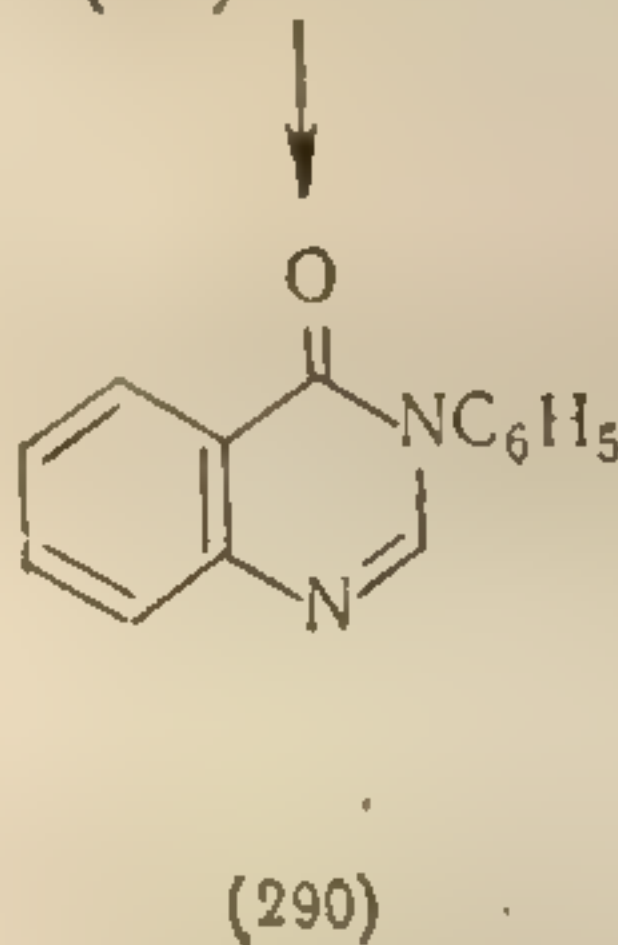
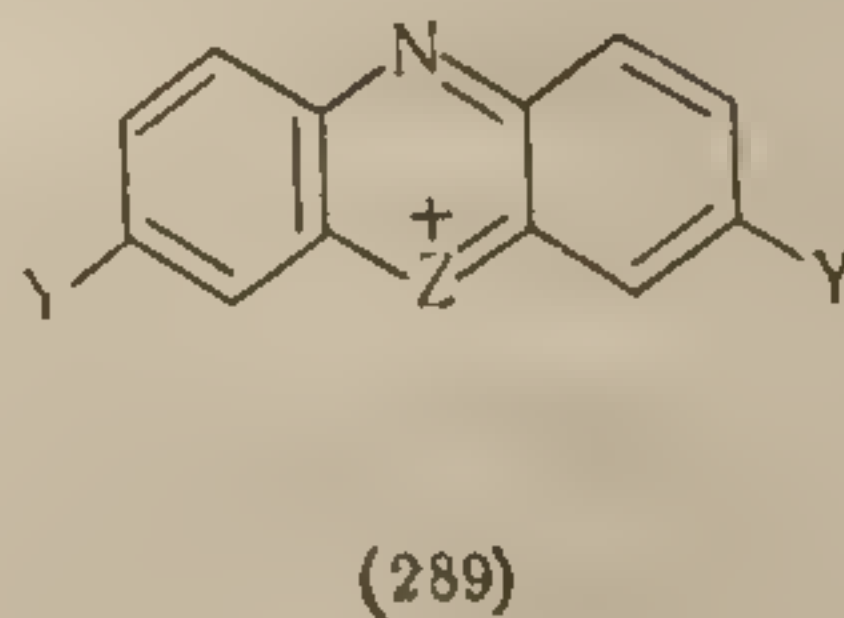
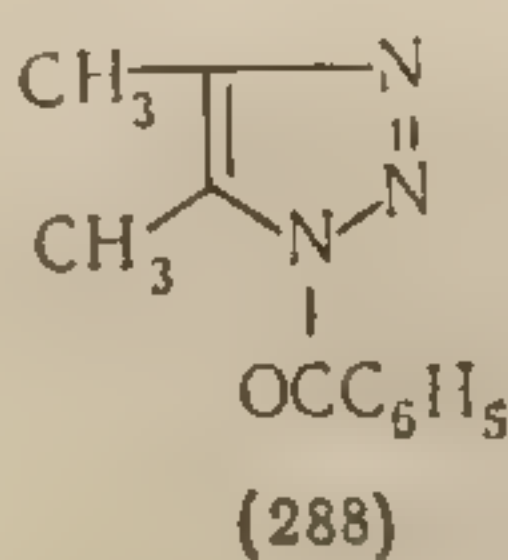
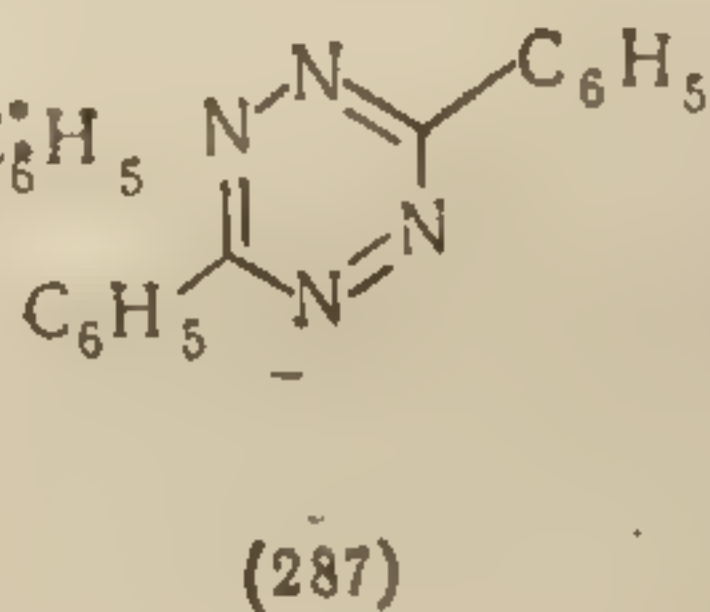
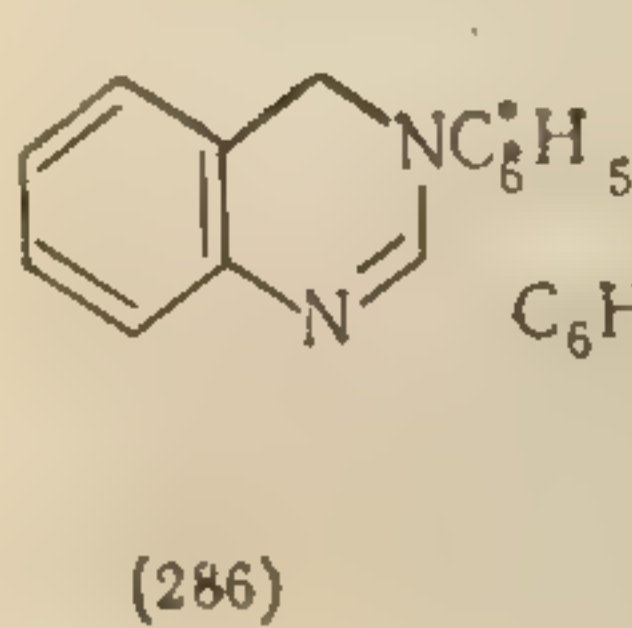
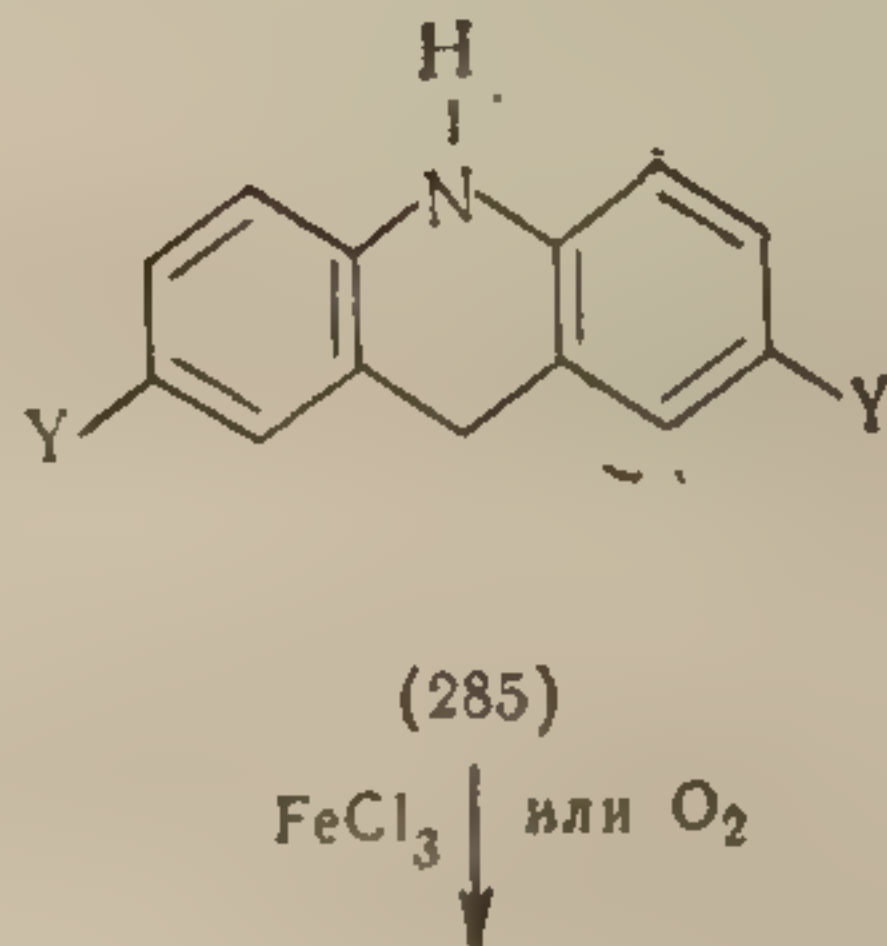
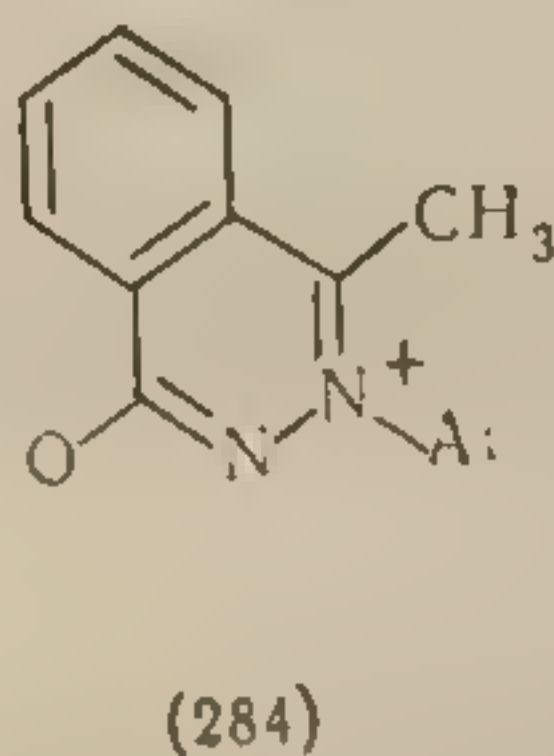
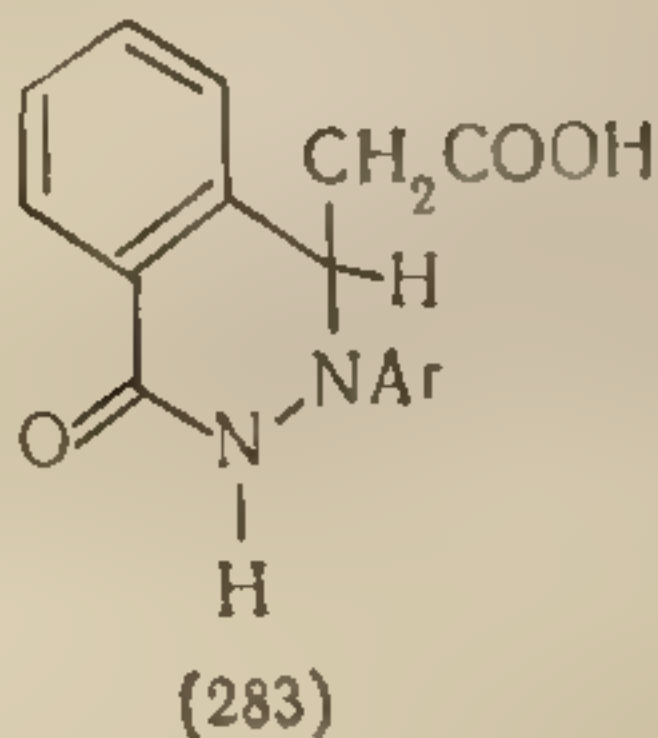
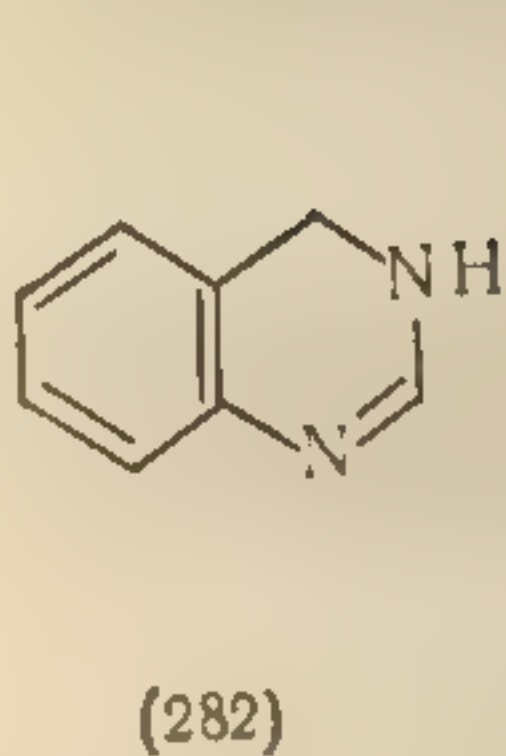
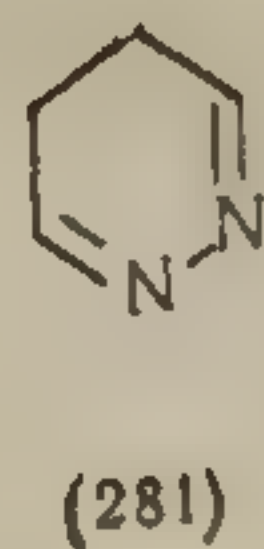
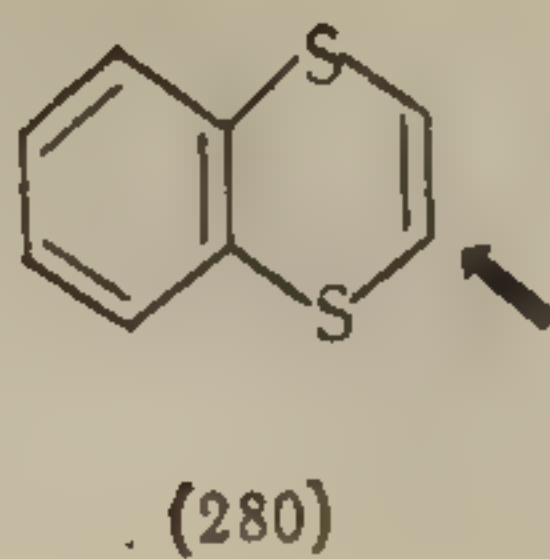
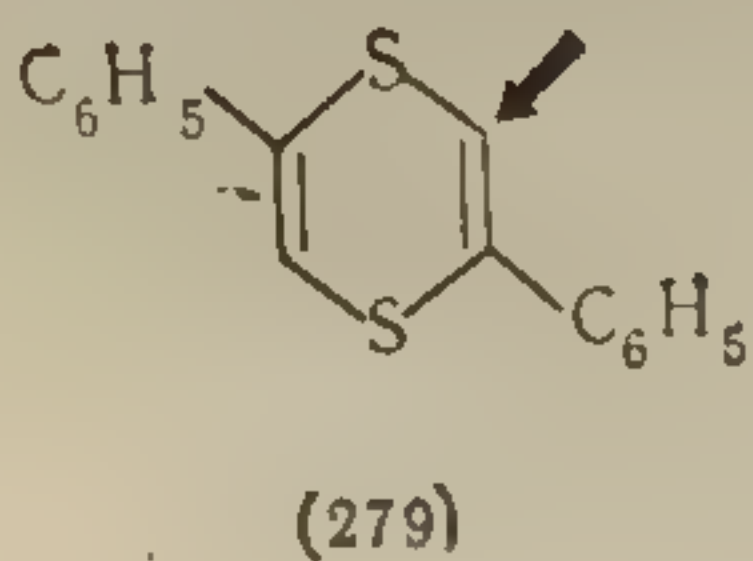
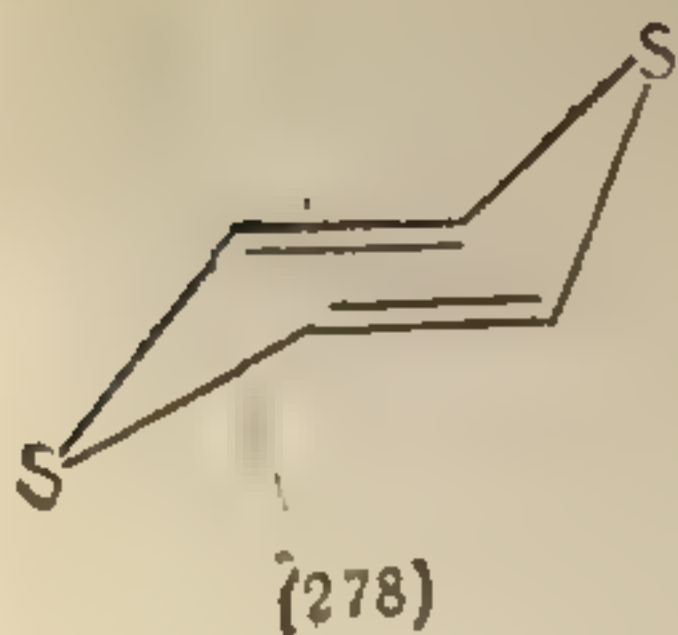
Группы, содержащие атом серы. Соединения, потенциально содержащие меркаптогруппы в α - или γ -положении по отношению к атому азота кольца, находятся преимущественно в форме тионов (ср. стр. 98). Пиримидтионы (например, 277) известны как промежуточные соединения. Они могут превращаться в соответствующие хлор- (PCl_5) и алкилтиопиримидины (например, под действием иодистых алкилов), пиримидоны ($\text{HCl—H}_2\text{O}$, $\text{ClCH}_2\text{COOH—H}_2\text{O}$, 100°), дисульфиды (I_2) и не содержащие серу пиримидины (H_2O_2 , HNO_3). Алкилтиогруппы в пиримидинах легко замещаются нуклеофильными агентами (например амины дают аминопиримидины) или окисляются до сульфонов.

Карбоновые кислоты, альдегиды и кетоны. Эти соединения проявляют ожидаемые свойства; так при нагревании легко отщепляются α - и γ -карбоксильные группы (пиразин-3-карбоновая кислота \rightarrow пиразин при 200° ; пиримидин-4,5-дикарбоновая кислота \rightarrow 5-монокарбоновая кислота при перегонке в вакууме).

РЕАКЦИИ НЕАРОМАТИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Неароматические соединения обычно очень легко ароматизуются или ведут себя так же, как их алифатические аналоги. Неожиданной оказывается склонность к ароматизации некоторых производных 1,4-дитиина, несмотря на неплоское строение их колец (ср. 278) и наличие электронного октета, а не секстета. Эта





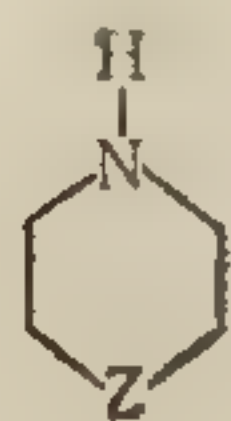
существенно со-
отношению к
форме тионов
стны как про-
соответствую-
под действию
COOH-H₂O,
идины (H₂O₂,
мещаются ну-
аминопири-
единения про-
легко отщеп-
арбоновая кис-
взя кислота →
е).

нии
легко аромати-
не аналоги Не-
ации некоторы
строение их ко-
е секстета 3-а

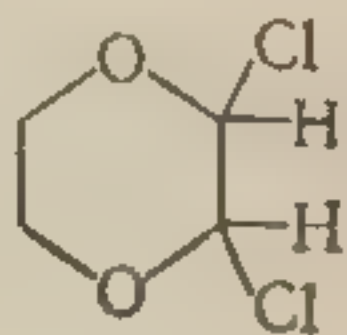
способность возвращаться к типовой структуре при реакциях, нарушающих ароматичность, рассмотрена ниже.

Реакции, включающие возвращение к типовой структуре. Нитрование 2,5-дифенил-1,4-дитиина (279), а также нитрование ($\text{HNO}_3\text{—CH}_3\text{COOH}$) и ацилирование [$\text{H}_3\text{PO}_4\text{—(CH}_3\text{CO)}_2\text{O}$] бензо-1,4-дитиина (280) происходят в гетероциклическое ядро, как показано на схемах.

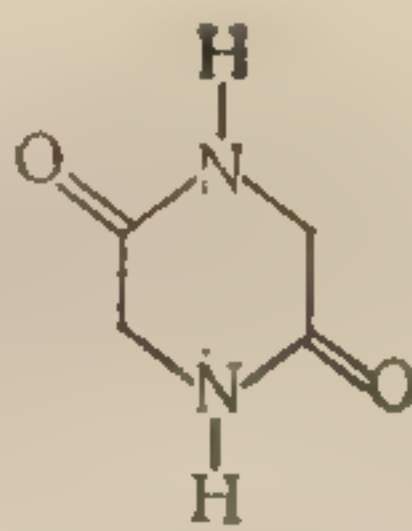
Ароматизация. Дигидродиазины под действием окислителей легко ароматизируются [примеры: (281) + CrO_3 + $\text{CH}_3\text{COOH} \rightarrow$ пиридазин; (282) + $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN})_6] \rightarrow$ хиназолин; (283) + $\text{HNO}_3 \rightarrow$ (284) + CO_2]. Феноксазины и фенотиазины (ср. 285; $\text{Z} = \text{O}, \text{S}$) образуют соли феноксazonия и фенотиазония (289; $\text{Z} = \text{O}, \text{S}$), которые могут быть выделены, но обычно они могут реагировать дальше (ср. стр. 138), пока не стабилизируются (например, при $\text{Y} = \text{NH}_2$). Кроме того, некоторые дигидротриазины и дигидротетразины легко превращаются в соответствующие ароматические азины [пример: (202, стр. 132) + Br_2 или $\text{O}_2 \rightarrow$ (287)]. Однако дигидро-1,2,3,4-тетразины ароматизируются только путем сужения цикла до триазолов [пример: (200, стр. 132) + $\text{HCl—H}_2\text{O} \rightarrow$ (288)]. Некоторые дигидродиазины окисляются непосредственно до диазонов [пример (286) \rightarrow (290) с KMnO_4 в щелочной среде], другие диспропорционируются [пример: (291) + $\text{HCl} \rightarrow$ 4-фенилциннолин и 4-фенил-1,2,3,4-тетрагидроциннолин]. Ароматизация может происходить также с участием иона карбония [пример: (292) \rightarrow (293) + $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OH}$], положительно заряженного атома галогена [(294) \rightarrow (295) + Br^+], атома серы [(279) \rightarrow (296) при 190°] или каким-либо другим путем [например, (283 + $\text{H}^+ \rightarrow$ (297) + CH_3COOH].



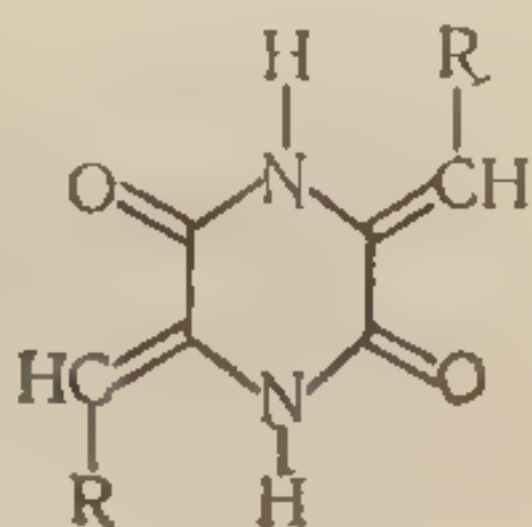
(298)



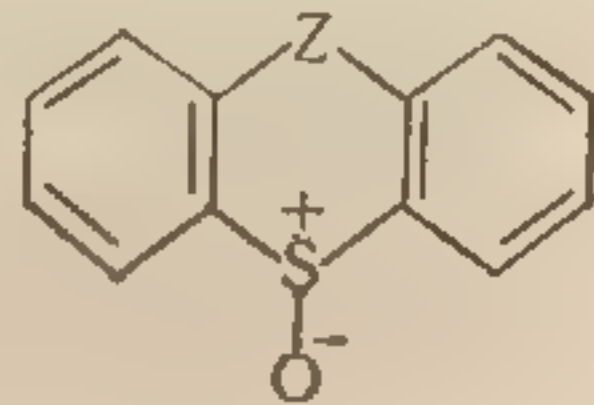
(299)



(300)



(301)



(302)

Другие реакции. Пиперазин (298; $\text{Z} = \text{NH}$) и морфолин (298; $\text{Z} = \text{O}$) обычно проявляют свойства, типичные для вторичных аминов алифатического ряда, но значения pK_a для них равны 9,8 и 8,4 соответственно (ср. pK_a пиперидина 11,2), что обусловлено индуктивным эффектом второго электроотрицательного гетероатома. 1,4-Диоксан ведет себя как простой эфир и легко претерпевает свободнорадикальное галогенирование, давая моно-, ди- (ср. 299), три- и тетрагалогенопроизводные. Основность 1,4-диоксана больше, чем основность, например, диэтилового эфира, по-ви-

димому, вследствие
сульфат 1,4-
как ацеталь.
лактама. Он
цина (NH_2CH)
конденсации
торых привод
Фенотиазин
можно окисл
(например до
 CH_3COOH , 20
одновременно
также дает мо

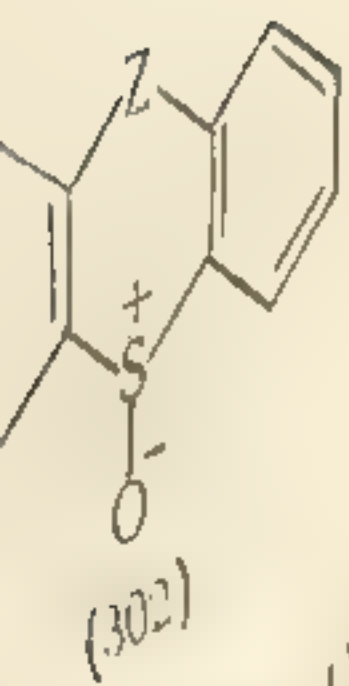
1. Griegee, Pa
2. Laakso, Ro
3. Brown, Hoe
4. Brown, Ma
5. Brown, Ma
6. Mason, J. CH
7. Hellmann,
8. Brown, Hoe

димому, вследствие меньших пространственных затруднений; би-сульфат 1,4-диоксана устойчив при 100°. 1,3-Диоксан ведет себя как ацеталь. 2,4-Дикетопиперазин (300) обладает свойствами ди-лактама. Он может гидролизоваться с образованием глицилгли-цина ($\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CONHCH}_2\text{COOH}$), а с альдегидами дает продукты конденсации (301), последующее восстановление и гидролиз ко-торых приводит к α -аминокислотам $\text{RCH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$.

Фенотиазин (49, стр. 119) и тиантрен (54; $\text{Z} = \text{Z}' = \text{S}$; стр. 120) можно окислить до сульфоксидов (302; $\text{Z} = \text{NH}$, S) и сульфонов (например действием KMnO_4). Фенотиазин нитруется (HNO_3 — CH_3COOH , 20°) в *пара*-положения к атому азота, однако при этом одновременно образуется сульфоксид. 1,4-Дитин (278, стр. 143) также дает моно- и дисульфоны.

ЛИТЕРАТУРА

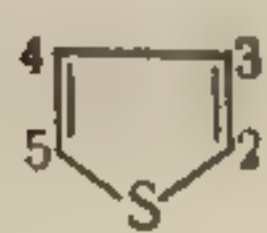
1. Griegee, Paulig, Chem. Ber., 88, 712 (1955).
2. Laakso, Robinson, Vandrewala, Tetrahedron, 1, 103 (1957).
3. Brown, Hoerger, Mason, J. Chem. Soc., 1955, 211.
4. Brown, Mason, J. Chem. Soc., 1956, 3443.
5. Brown, Mason, J. Chem. Soc., 1957, 682.
6. Mason, J. Chem. Soc., 1957, 4874.
7. Hellmann, Löschmann, Chem. Ber., 89, 594 (1956).
8. Brown, Hoerger, Mason, J. Chem. Soc., 1955, 4035.



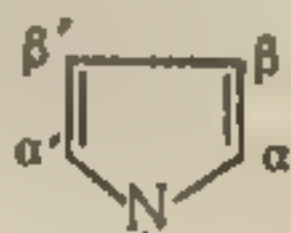
ПЯТИЧЛЕННЫЕ КОЛЬЦА С ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ

НОМЕНКЛАТУРА И ВАЖНЕЙШИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Ароматические моноциклические соединения. Родоначальными циклическими системами с двумя двойными связями являются тиофен (1), пиррол (2) и фуран (3). Положение атомов в кольце обозначается арабскими цифрами или реже греческими буквами [см. (1) и (2)]. Радикалы, содержащие на один атом меньше, чем соответствующие соединения, называются тиенил, пиррил и фурил. 2-Фурилметильный радикал называется фурфурил.



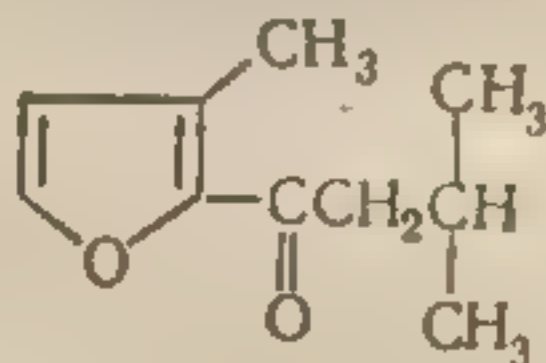
(1)



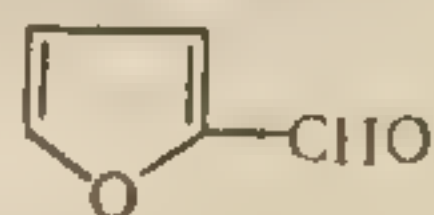
(2)



(3)



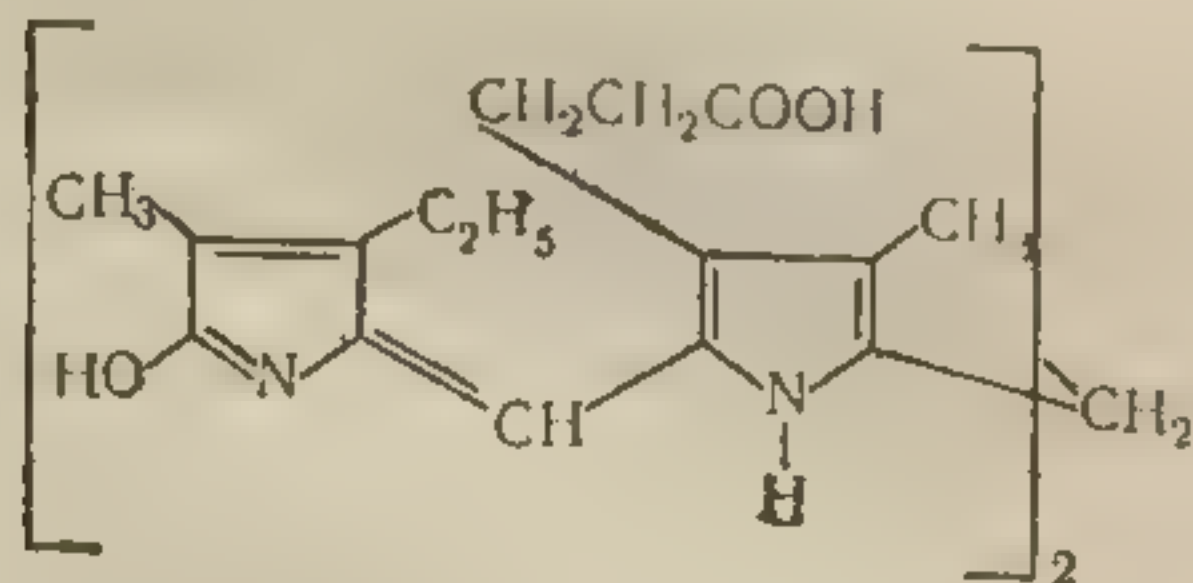
(4)



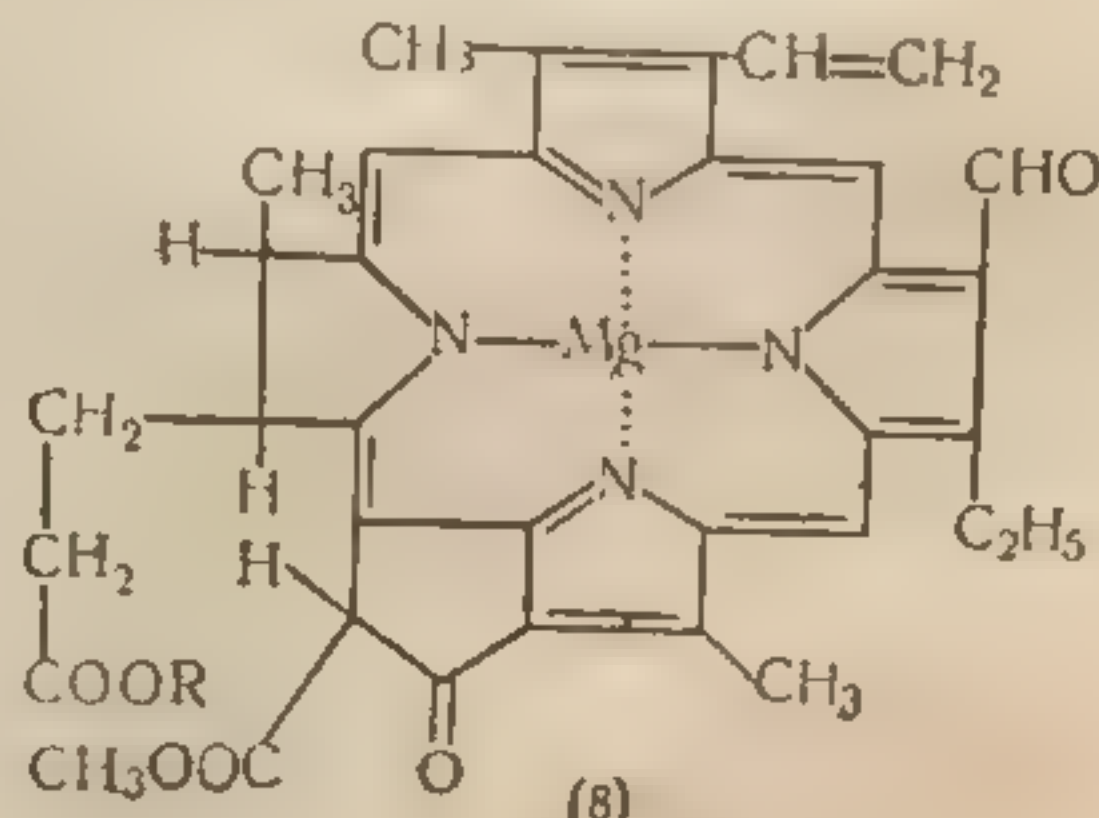
(5)

Тиофен и его гомологи содержатся в каменноугольном бензоле, сланцевых маслах и сырой нефти. Эти соединения дают индофениновую реакцию (стр. 172). Открытие тиофена явилось следствием наблюдения, что чистый бензол не дает этой реакции.

Несколько фурановых соединений найдено в растительных веществах, например эльшольцион (4). Фурфурол (5) образуется при разложении сахаров (стр. 155); он является промышленно важным сырьем для производства фурфуролфенольных смол, а также промежуточным продуктом для синтезов (см. стр. 182).

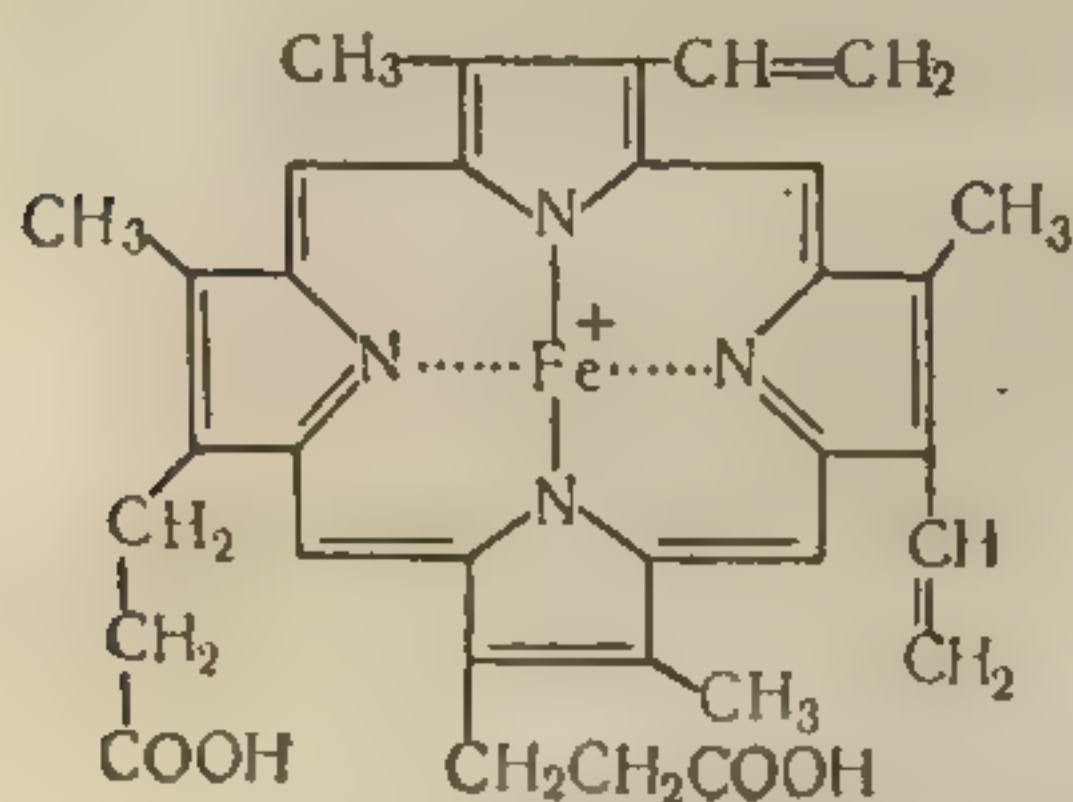


(6)

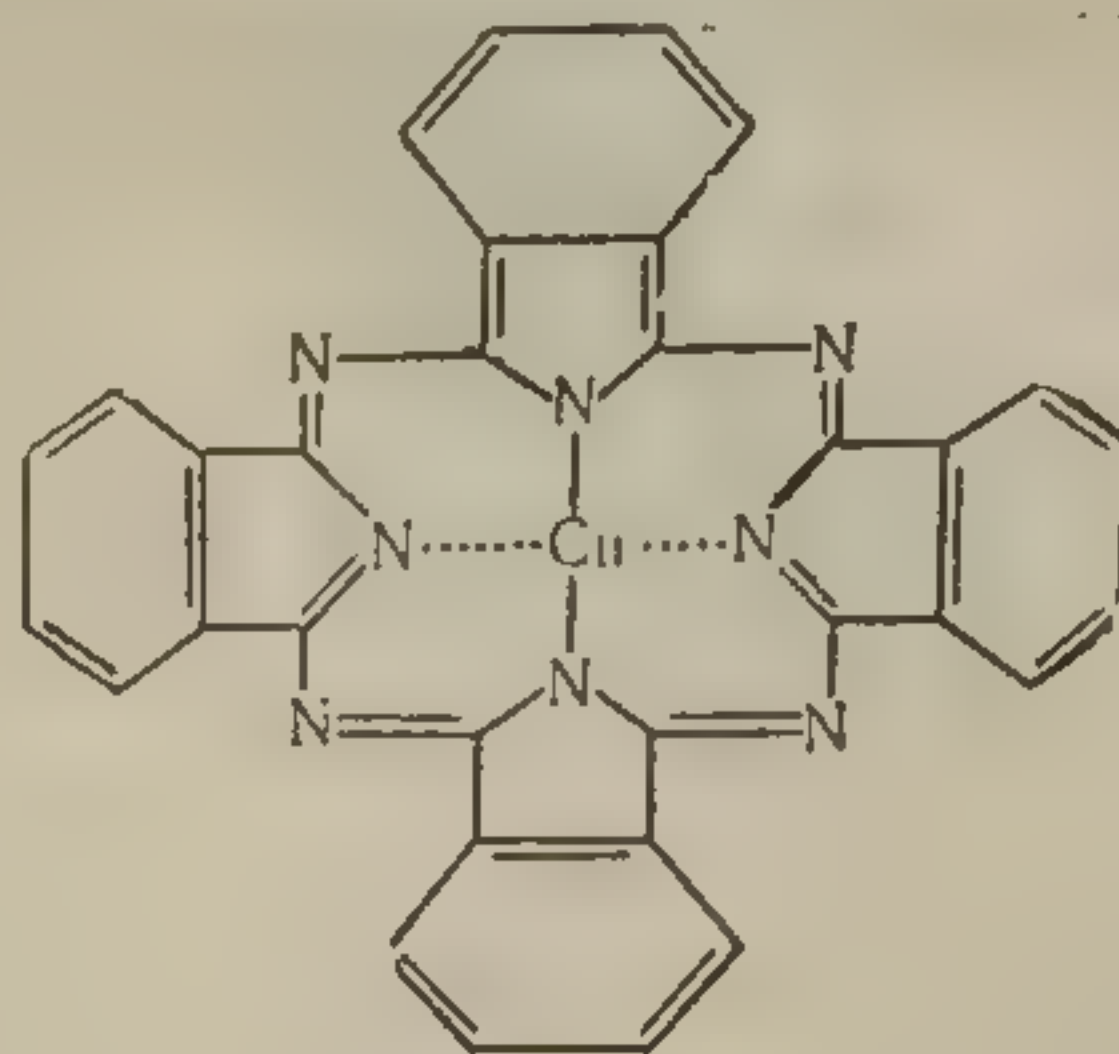


(8)

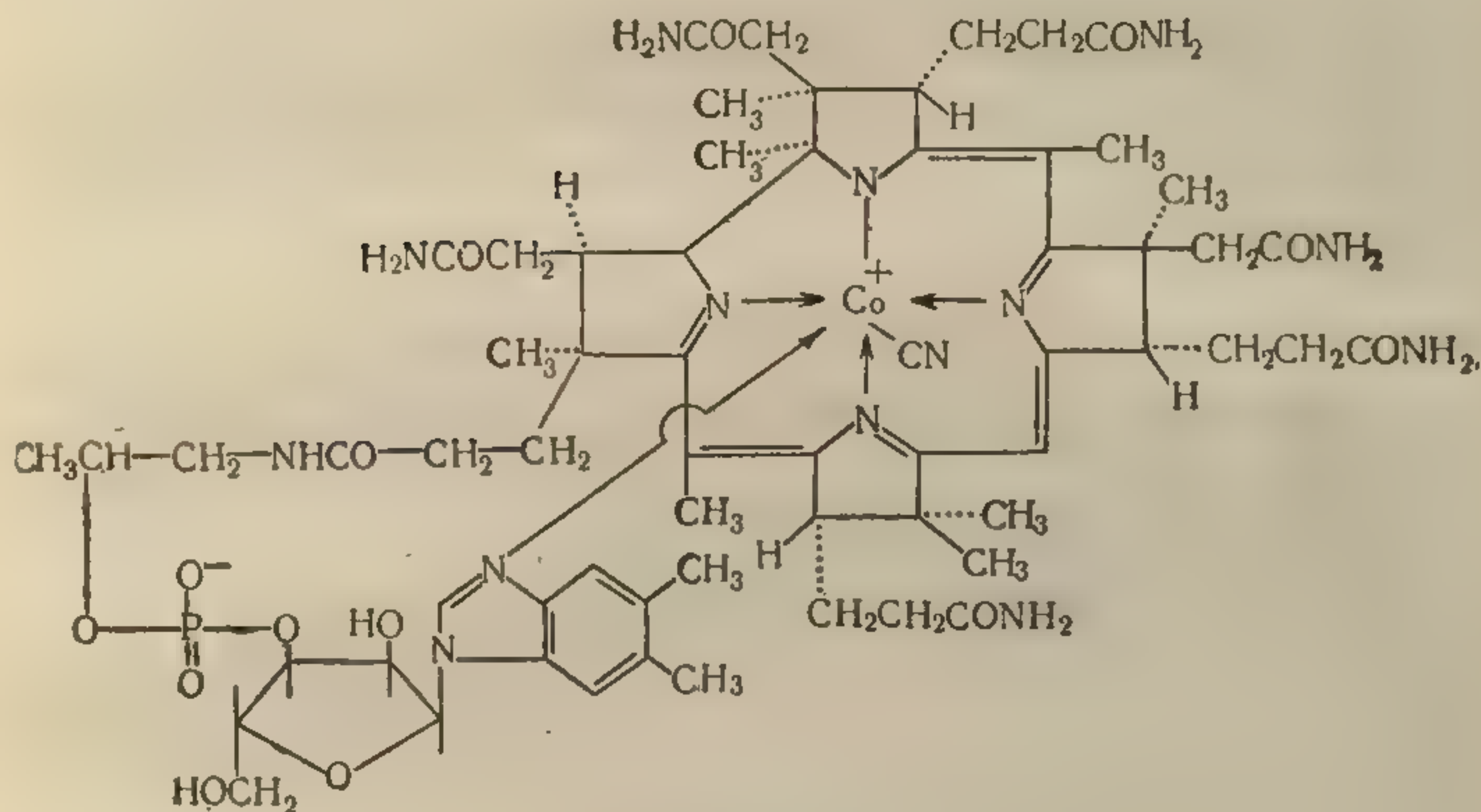
Фуран-2-карбонил
получаются и
гидролизом
Пиррол со
дает яркую кр
ральной кислот
открытию, при
соединения. Фу
ную окраску.



(7)



(9)

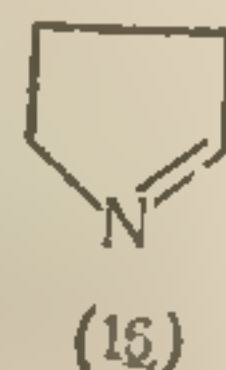
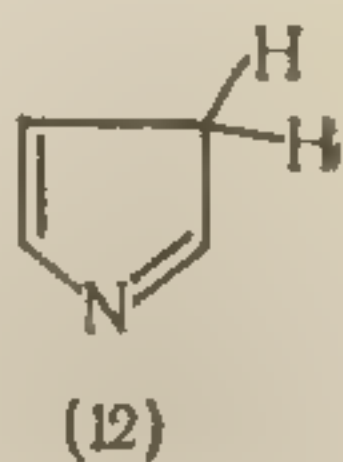
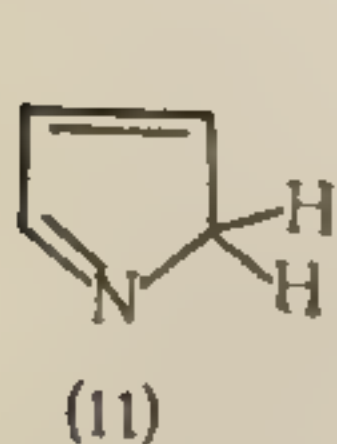


(10)

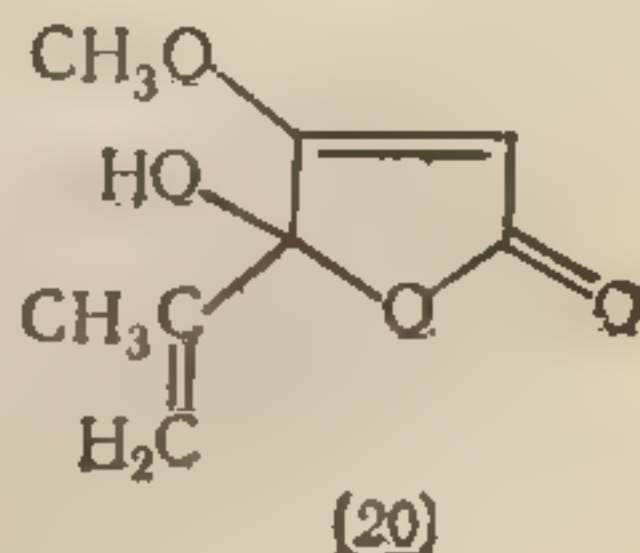
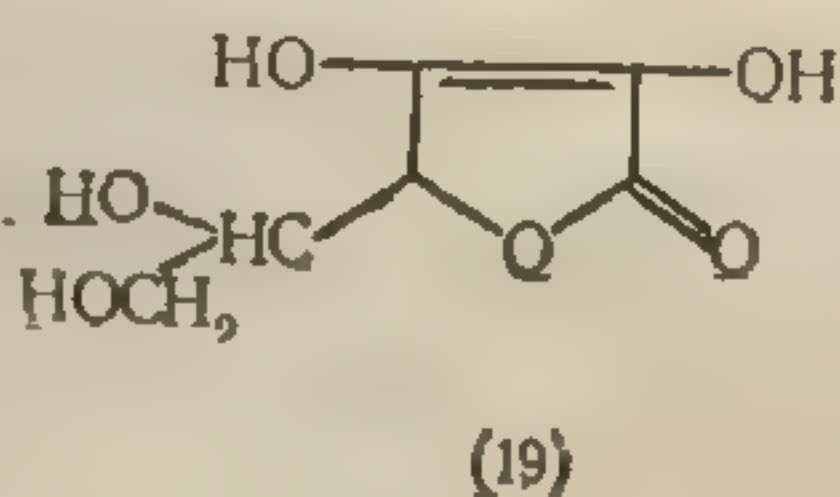
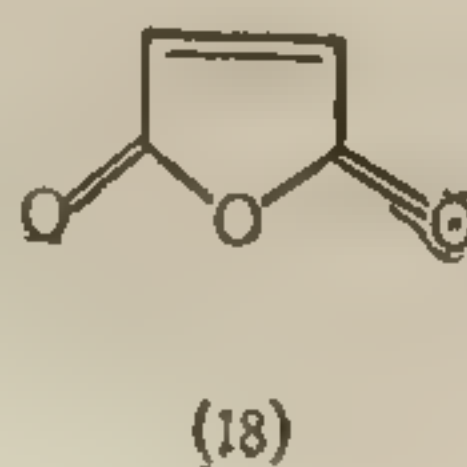
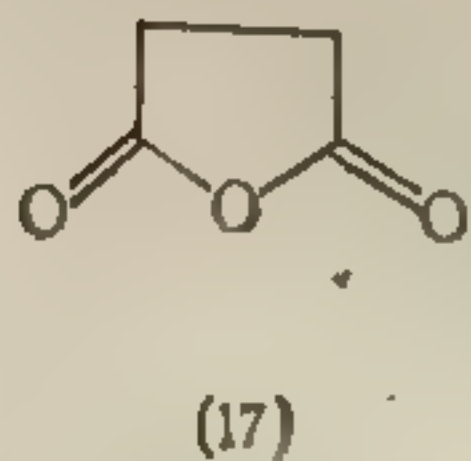
Фуран-2-карбоновая и фуран-2,5-дикарбоновая кислоты легко получаются из сахаров; их обычно называют пирогликовой и дигидрогликовой кислотами соответственно (см. стр. 157).

Пиррол содержится в костяном масле (см. стр. 155). Он вызывает яркую красную окраску сосновой лучинки, смоченной минеральной кислотой. Эта характерная реакция, которая привела к его открытию, применяется как качественная реакция на пиррольные соединения. Фураны в этих условиях дают зеленую, а иногда красную окраску. Желчные пигменты, например мезобилирубин (6),

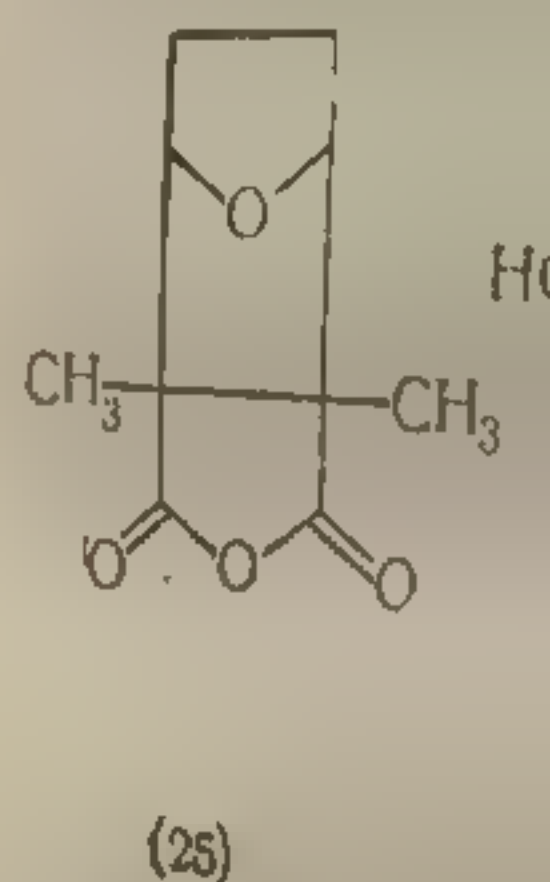
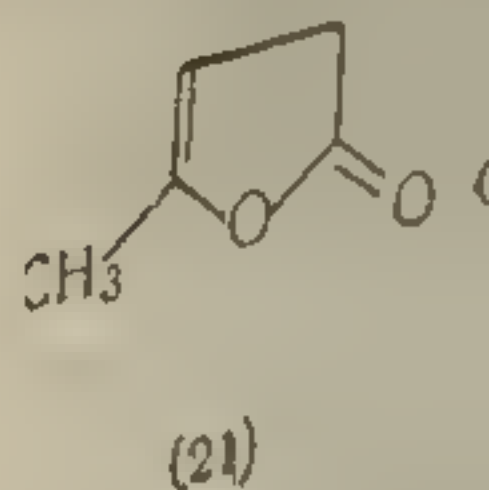
состоящий из четырех пиррольных колец, являются продуктами обмена. Их предшественники — порфирины, в том числе пигменты крови [например, гемин (7)], хлорофиллы [например, хлорофилл *b* (8; R = фитил, т. е. C₂₀H₃₉)] и витамин B₁₂ (10) — состоят из четырех пиррольных колец, соединенных в макроцикл. 3-Метил-4-этил-, 2,4-диметил-3-этил-, 2,3-диметил-4-этил- и 2,4,5-триметил-3-этилпирролы, которые называются соответственно опсо-, крипто-, гемо- и филлопирролами, имеют важное значение при изучении расщепления и синтеза порфиринов. Соединение (157) известно как «пиррол Кнорра». Соединения, у которых два пиррольных ядра связаны СН₂-группой, называются «пиррометанами»; если их связывает СН-группа [как в соединении (6)], они называются «пиррометенами». Тетранодпиррол является антисептиком*, а фталоцианины, например монастраль голубой (9), являются важными синтетическими красителями.



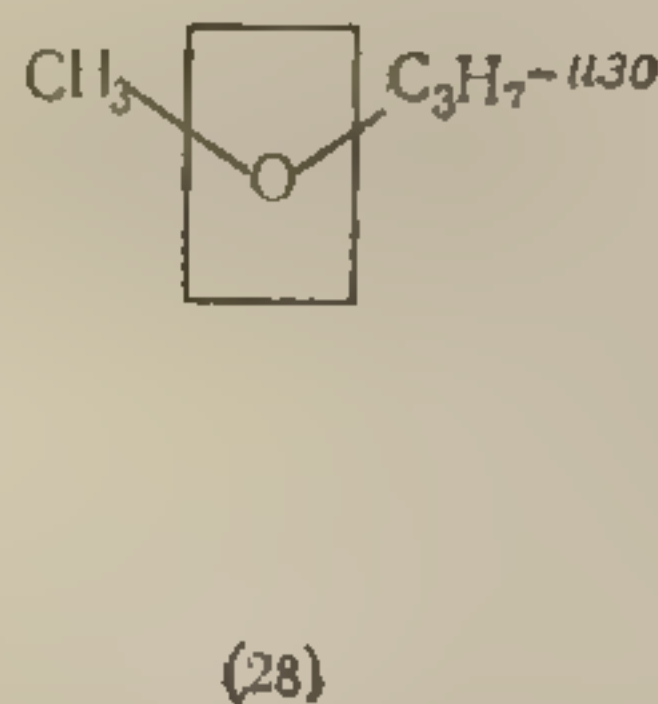
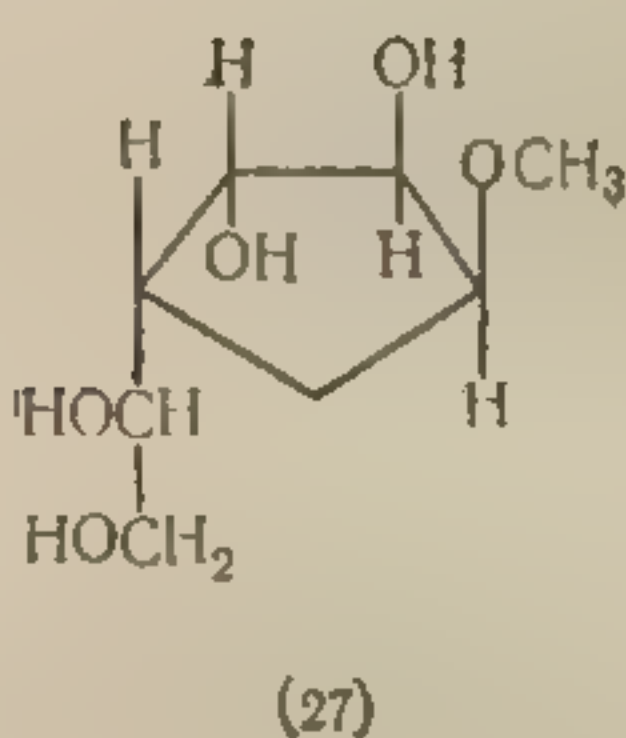
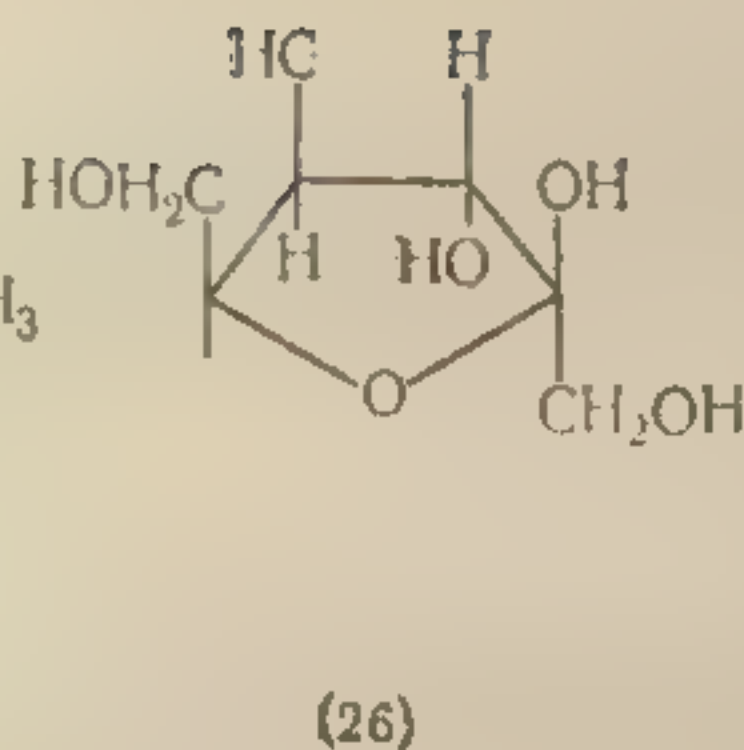
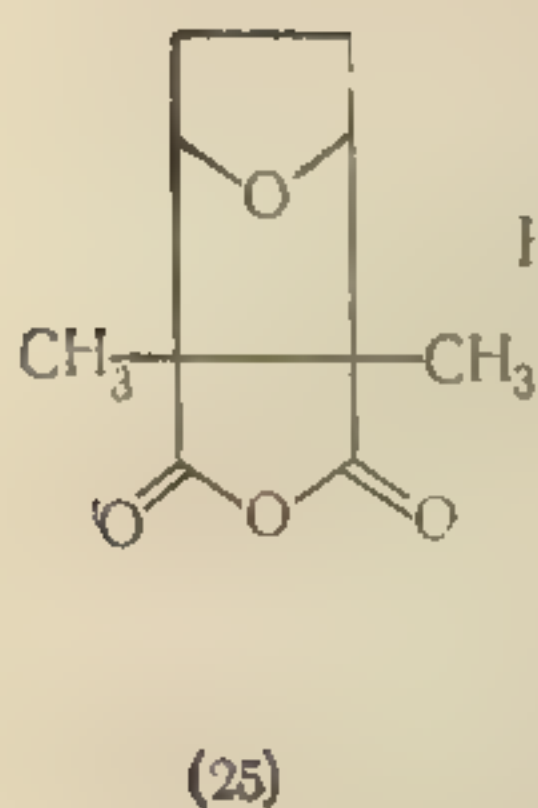
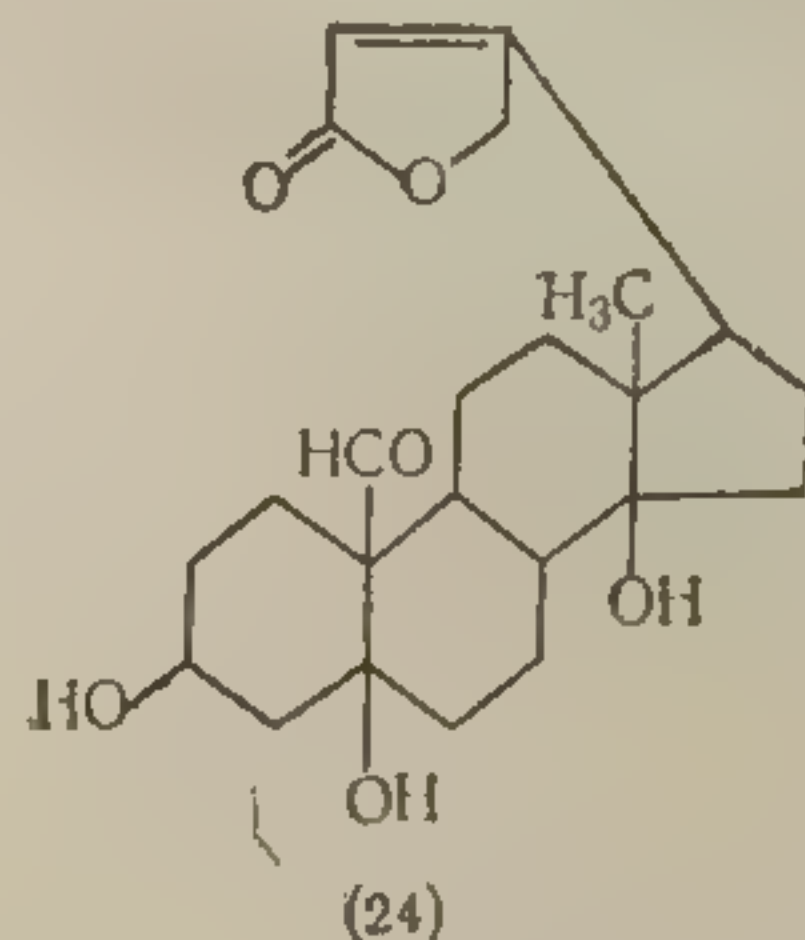
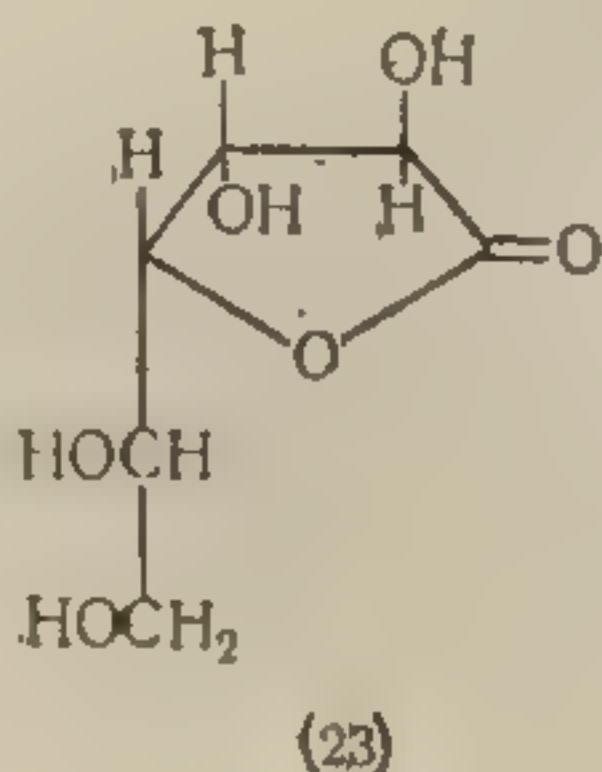
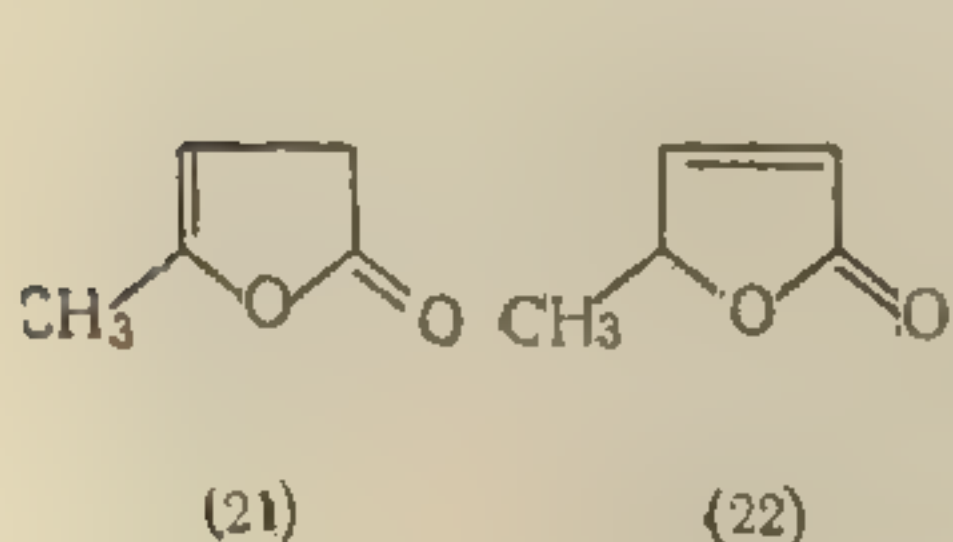
Неароматические моноциклические соединения. Производные изомерных форм пиррола (11) и (12) называются соответственно α - и β -пирроленинами. Восстановленные тиофены и фураны называются 2,3-дигидро- (13), 2,5-дигидро- (14) и 2,3,4,5-тетрагидропроизводными (15). Знак дельта (Δ) может применяться для обозначения положения остающейся двойной связи; тогда соединения (13) и (14) будут называться соответственно Δ^2 - и Δ^3 -дигидропроизводными; тетрагидротиофен называют также тиофаном. Восстановленные пирролы имеют тривиальные названия; существующие три типа дигидропроизводных обозначаются как Δ^1 - (16), Δ^2 - и Δ^3 -пирролины; тетрагидропирролы называют пирролидинами.



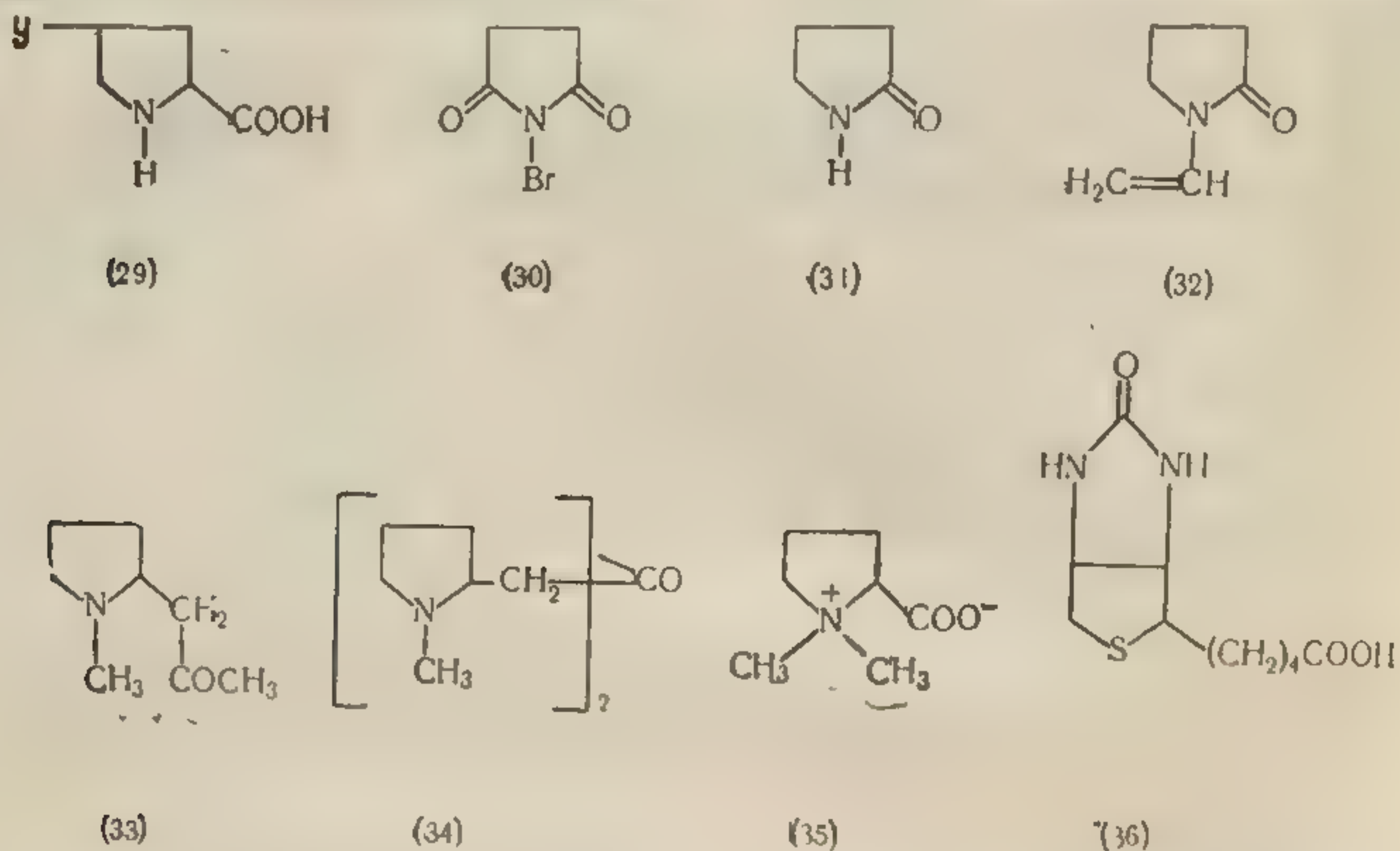
* Так называемый иодол. — Прим. ред.



Восстановле
имеющих важн
простых эфирах
ния, например
(18). Малейнов
Дильса — Альде
которые ненасыщ
тами, например
биотик пеницилл
тоны (21 и 22)
строфантин [3-гл
стероидные α , β
стимуляторы сер
ров существуют
тон (23). Фуран
ноза (фруктоза)
козид» (27) —
роко применяется
встречаются в пр
кантаридин (25).



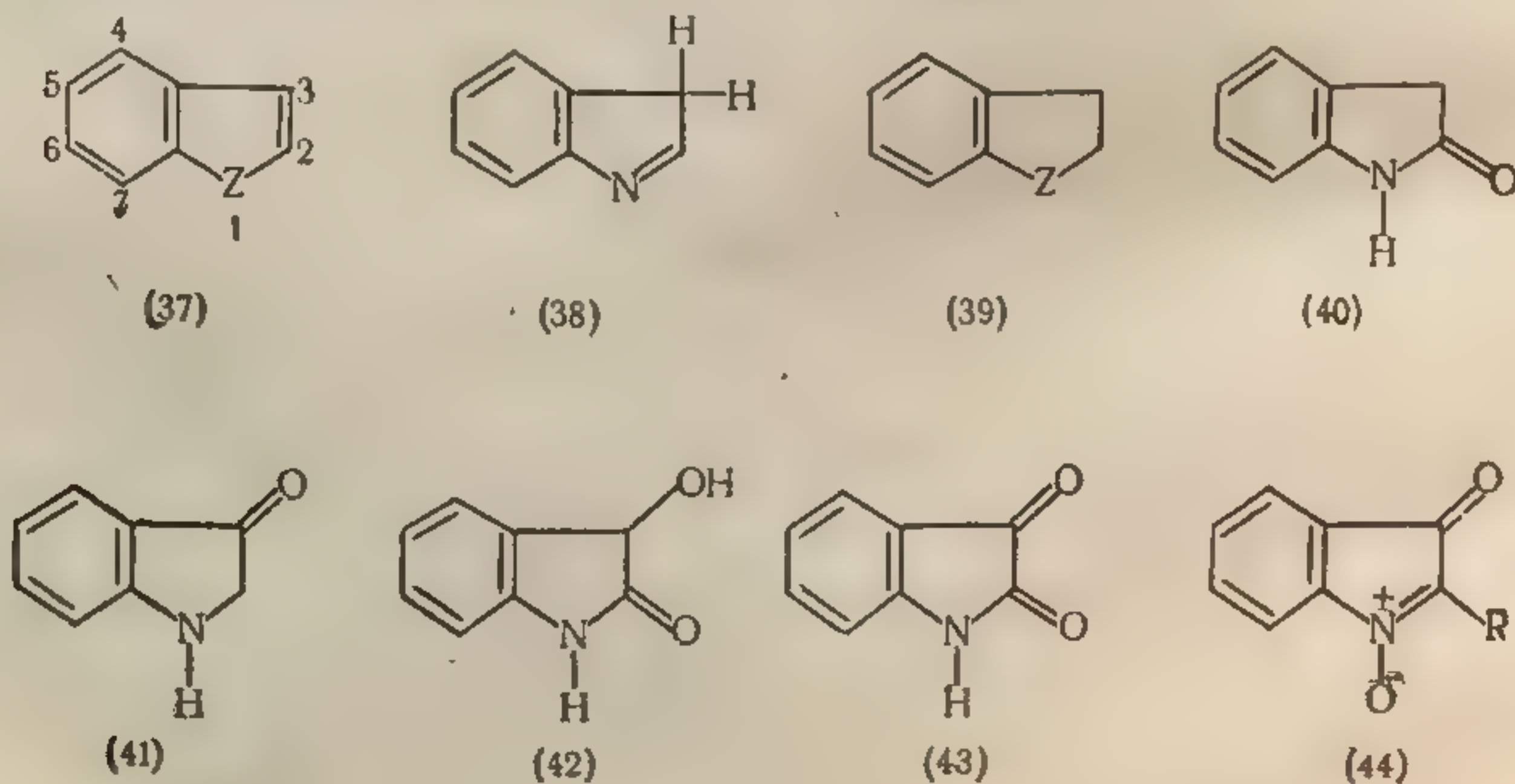
Восстановленные фурановые ядра встречаются во многих имеющих важное значение ангидридах, лактонах, полуацеталах и простых эфирах. Эти соединения часто имеют тривиальные названия, например янтарный ангидрид (17) и малеиновый ангидрид (18). Малеиновый ангидрид важен как диенофил для реакций Дильса — Альдера, а также как компонент алкидных смол. Некоторые ненасыщенные γ -лактоны являются природными продуктами, например аскорбиновая кислота, или витамин С (19), антибиотик пенициллиновая кислота (20), а также α - и β -ангеликолактоны (21 и 22). Растительные сердечные гликозиды, например строфантин [3-гликозид строфантинина (24)], представляют собой стероидные α, β -ненасыщенные γ -лактоны. Они применяются как стимуляторы сердечной деятельности. Многие кислоты ряда сахаров существуют в форме γ -лактонов, например, D-глюконо- γ -лактон (23). Фуранозные формы сахаров, например β -D-фруктофураноза (фруктоза) (26) и α -метил-D-глюкофуранозид (« γ -метилглюкозид») (27) — циклические полуацетали. Тетрагидрофуран широко применяется как растворитель; производные этой системы встречаются в природных веществах, например 1,4-цинеол (28), кантаридин (25).



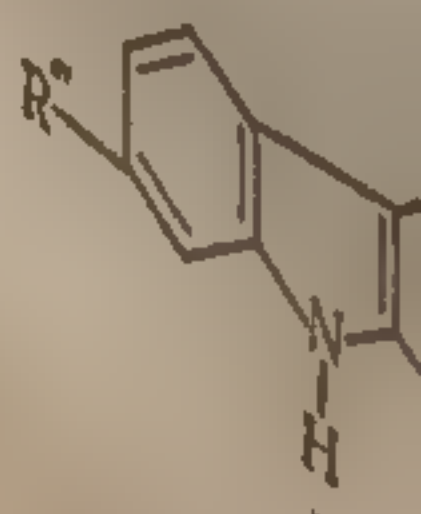
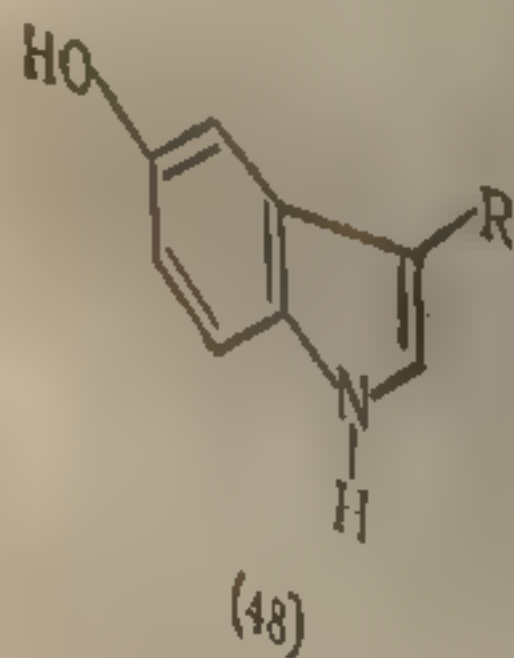
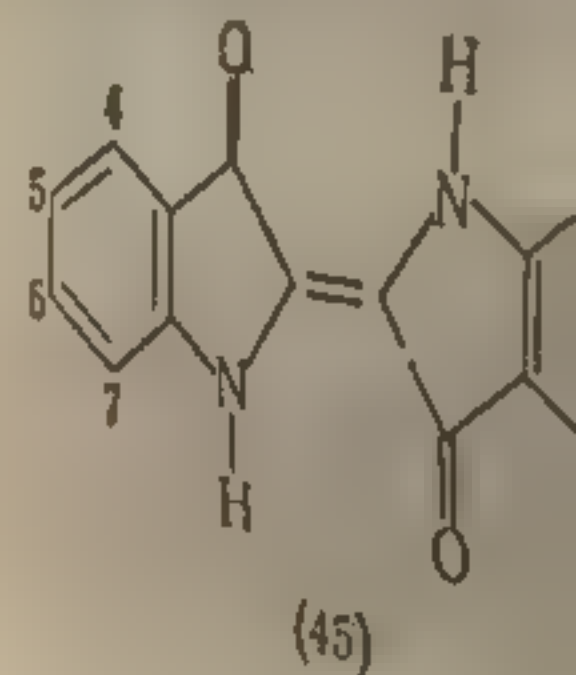
Аналогичные имиды, лактамы и имины также имеют большое значение. Аминокислоты — пролин (29; $Y = H$) и оксипролин (29; $Y = OH$) встречаются в белках. N-Бромсукцинимид (30) широко применяется для свободнорадикального бромирования; пирролидон (31) является промежуточным продуктом в производстве полиамидных волокон, а полимеризованный N-винилпирролидон (32) используется как разбавитель плазмы крови. К алкалоидам группы пирролидина относятся пирролидин, 1-метилпирролидин, гигрин (33), кускгигрин (34) и бетаин стахидрин (35).

Из соответствующих соединений, содержащих серу, наиболее важным является биотин (36), который встречается в яичном желтке.

2,3-Бензопроизводные. 2,3-Бензопроизводные являются полностью ароматическими соединениями; они называются — тионаф-

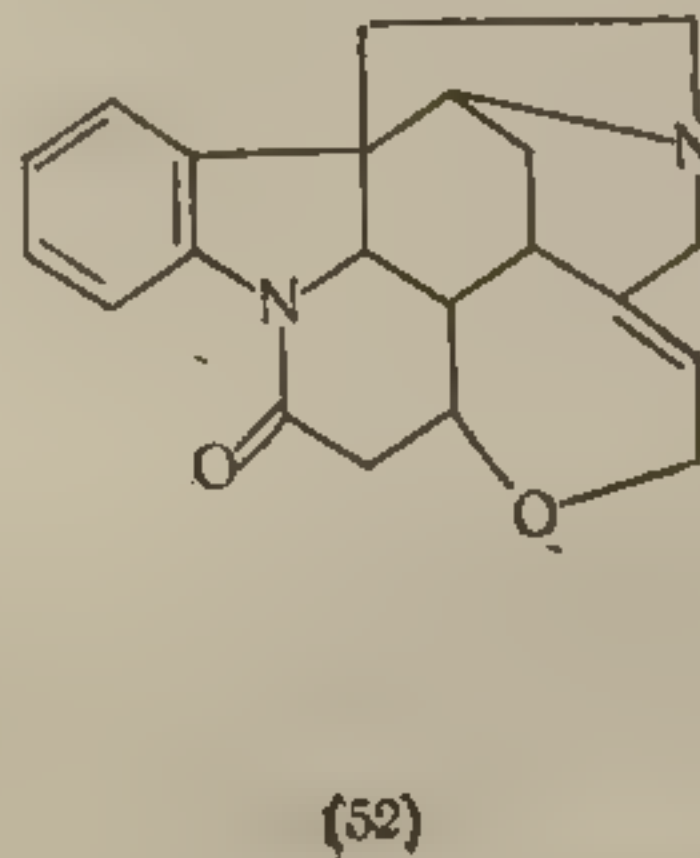
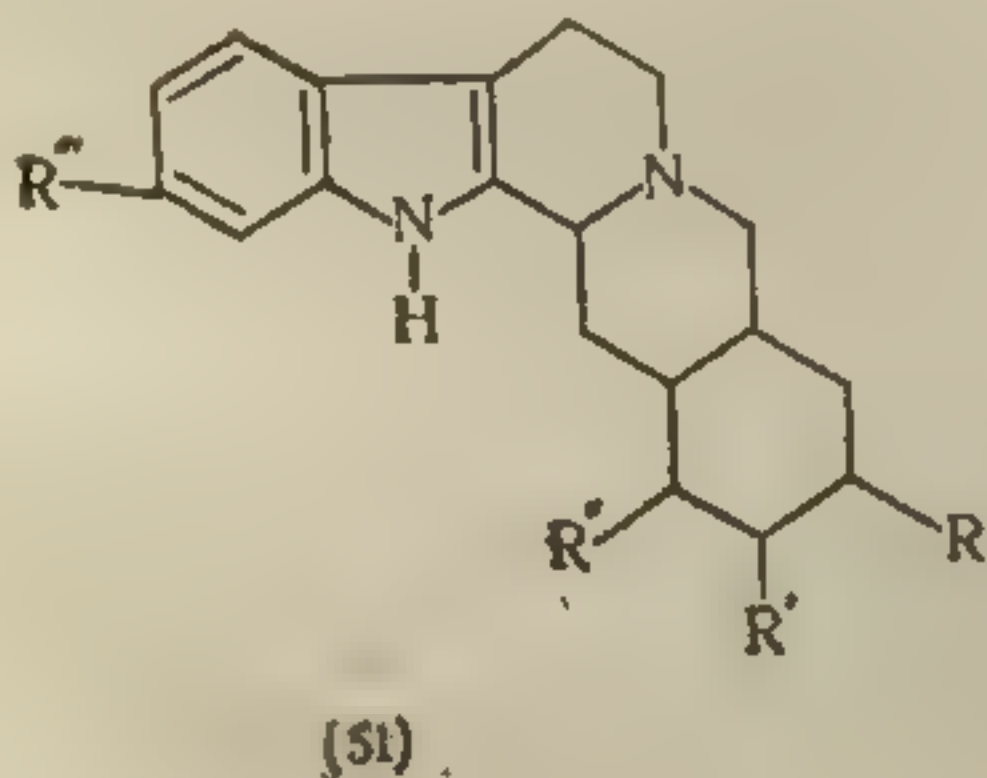
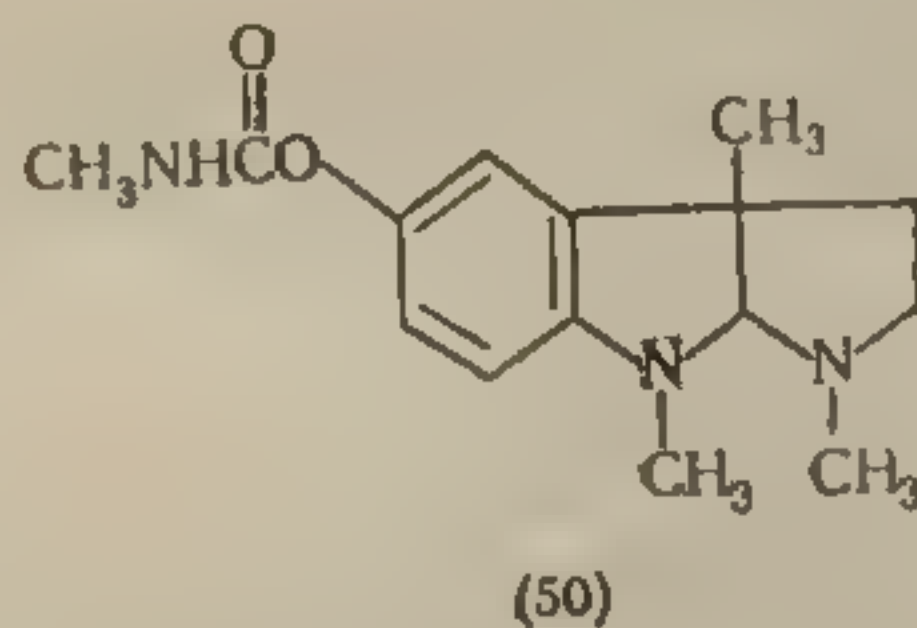
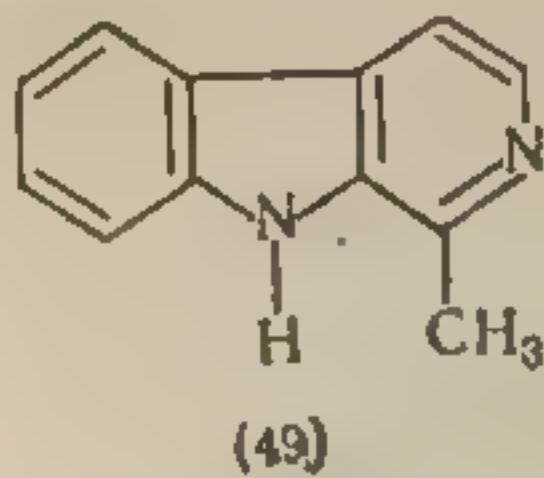
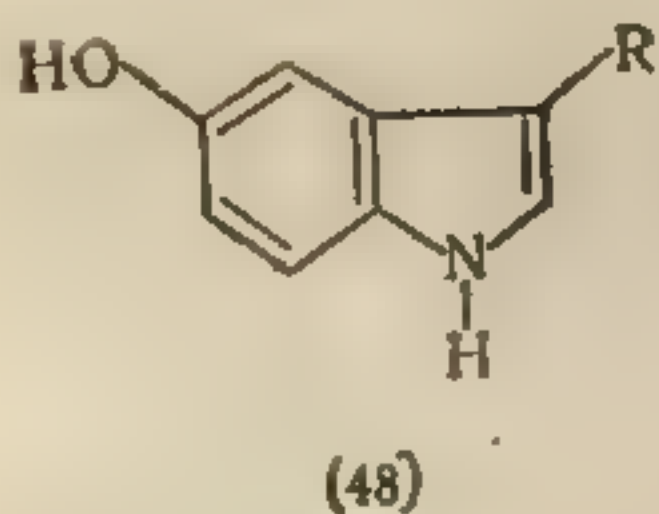
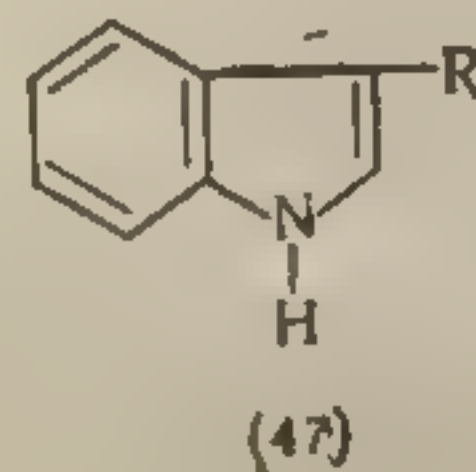
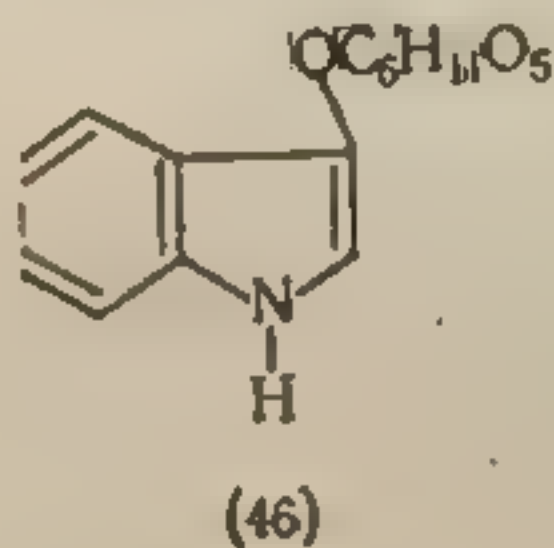
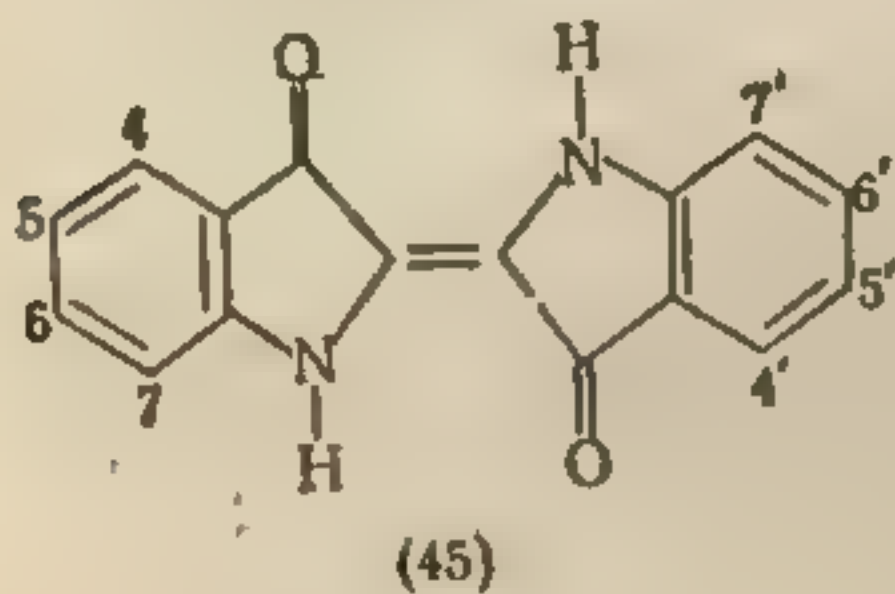


тен, индол и бензотриазол. II обозначается как индол (39; $Z = N$), 2,3-дигидропроизводные являются оксидом индолов (43); кистародион-2 и кумаран-3-соединений). N-Оксид Известно много веществ индиго (45), в древнем, был получен, который встречается индиго получают синтетическим индиго способствовали природный краситель индиго является собой 6,6'-дибром



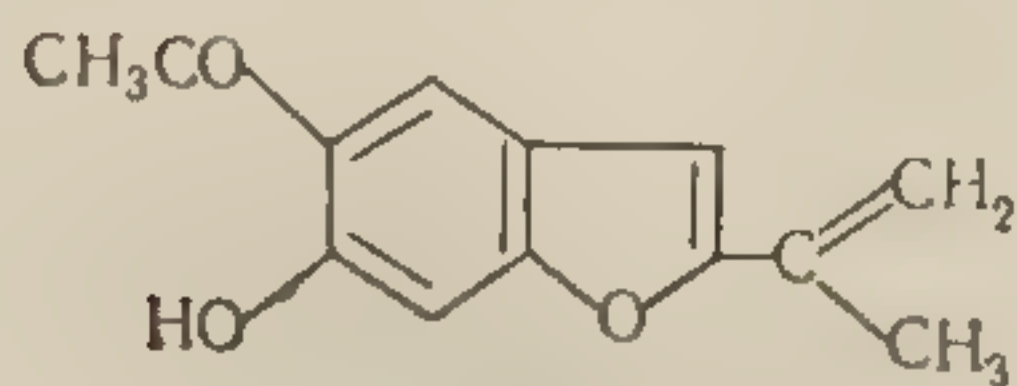
теп, индол и бензофуран (или кумарон) (37; $Z = S, NH, O$ соответственно). Положение атомов в ядре для них и их производных обозначается, как показано в формуле (37). Производные изомерной формы (38) индола называют индоленинами. Общие названия индолин (39; $Z = NH$) и кумаран (39; $Z = O$) употребляются для 2,3-дигидропроизводных индола и бензофурана. Кетоиндолинами являются оксиндол (40), индоксил (41), диоксиндол (42), и изатин (43); кислородные аналоги (40) и (41) называются кумаранон-2 и кумаранон-3 (см. на стр. 195 обсуждение таутомерии кето-соединений). N-Окиси типа (44) называют изатогенами.

Известно много важных производных индола. Кубовый краситель индиго (45), известный и широко применяемый с древних времен, был получен из индикана (46) — β -гликозида индоксила, который встречается в некоторых растениях. В настоящее время индиго получают синтетическим путем. Обширные исследования индиго способствовали развитию химии индола. Тирский пурпур — индиго способствовали развитию химии индола. Тирский пурпур — природный краситель, применяемый с давних времен, представляет собой 6,6'-диброминдиго (ср. 45). Изоиндиго (559, стр. 200)

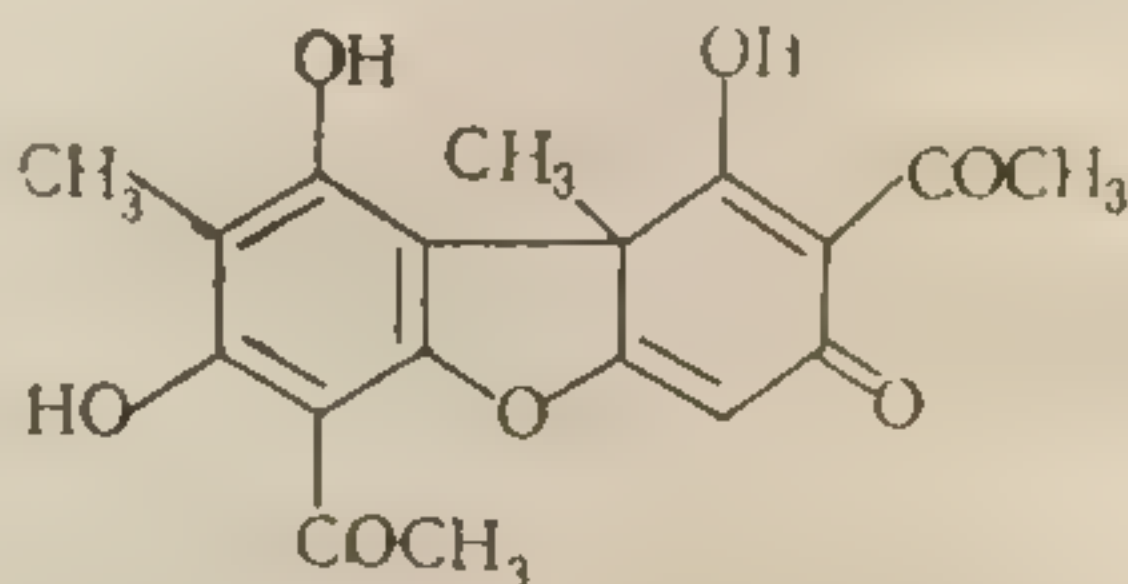


и индирубин (560, стр. 200) являются изомерами индиго, но как красители они имеют малую ценность. К многочисленным алкалоидам группы индола относятся замещенные индолы грамин [47; $R = CH_2N(CH_3)_2$], серотонин (48; $R = CH_2CH_2NH_2$) и буфотенин [48; $R = CH_2CH_2N(CH_3)_2$], а также трициклические соединения гарман (49) и физостигмин (50). Иохимбин (51, $R = R''' = H$, $R' = OH$, $R'' = COOCH_3$) и резерпин (51; $R = OCOC_6H_2(OCH_3)_3 = 3, 4, 5$, $R' = R''' = OCH_3$, $R'' = COOCH_3$; гипотензивное средство, применяемое при лечении психических расстройств) являются примерами оснований, обладающих пентациклической структурой. Стрихнин (52) имеет еще более сложное строение. Другими важными производными индола являются триптофан [47; $R = CH_2CH(NH_2)COOH$] — одна из основных аминокислот, которая встречается в большинстве белков, скатол (47, $R = CH_3$) и триптамин (47; $R = CH_2CH_2NH_2$) — метаболиты триптофана; 3-индолилуксусная кислота и 3-индолацетальдегид (47; $R = CH_2COOH$ и CH_2CHO) — гормоны роста растений. Меланины — широко распространенные черные пигменты — состоят из индолохиноновых звеньев.

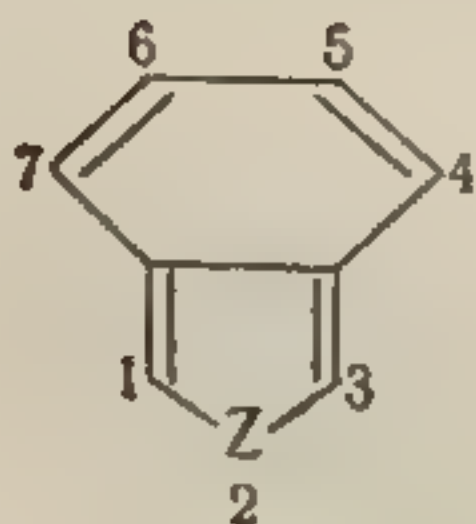
Многие производные бензофурана встречаются в виде природных веществ, например эвпарин (53) и усниновая кислота (54). Тионафтен находится в каменноугольном дегте. Известны О- и S-аналоги индиго и других соединений, но они не имеют большого практического значения.



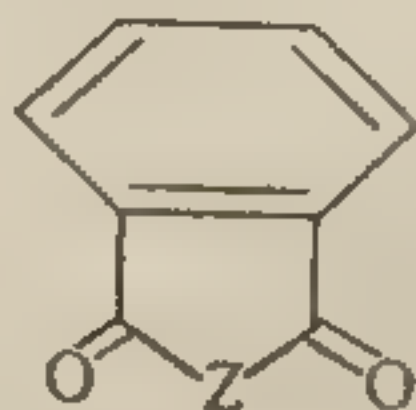
(53)



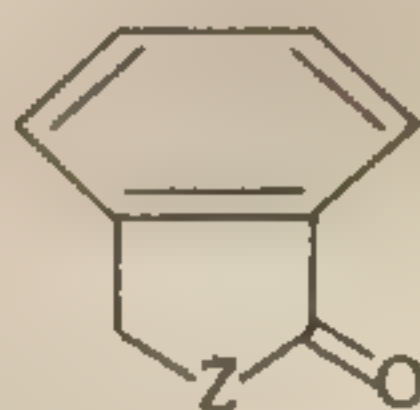
(54)



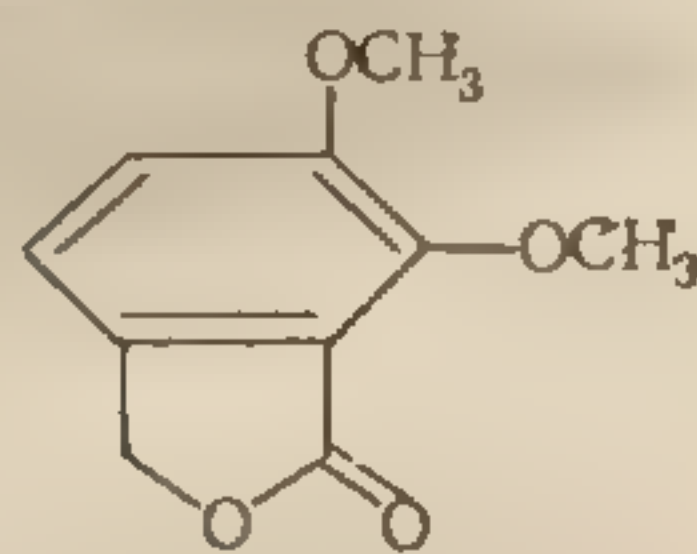
(55)



(56)



(57)

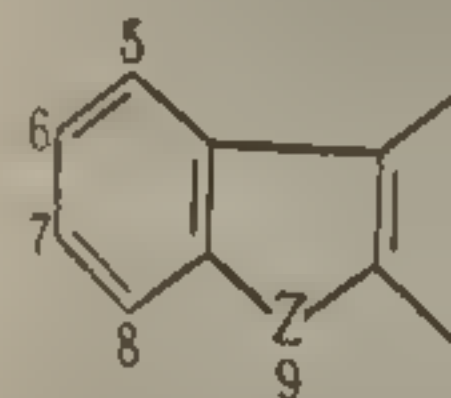


(58)

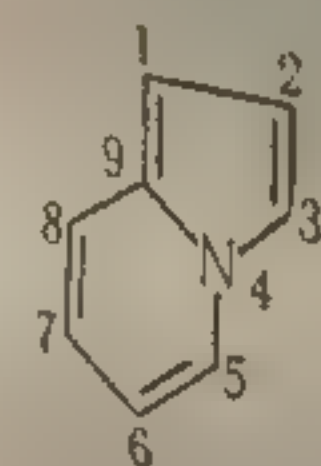
3, 4-Бензопроизводные. Циклическая система (55) называется изотионафтен, изоиндолом, изобензофураном, если $Z = S, NH$ и O соответственно. Недавно были получены полностью ненасыщенные производные. Эти соединения неустойчивы (см. стр. 165) и не имеют большого практического значения. Частично насыщенные

соединения с...
Фталевого анги...
ными промежу...
пользуются в...
 $Z = O, NH$ на...
лида встречаю...
в опиуме. Инди...

Дибензопро...
имеют назван...
 $Z = S, NH, O$
показана форм...
нений с $Z = S$
занную форму...
сохранена сист...
зовалась для...
сложных крас...
цию азосочета...
в качестве мон...



(59)



(60)

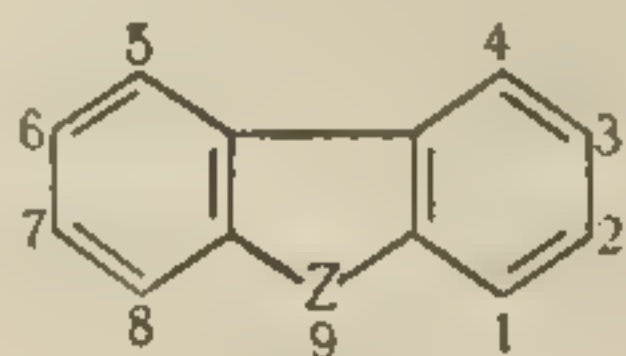
Другие сое...
лин (62) являе...
ридиновым ко...
карболинами;
(или β-)карбо...
ные являются...
рины, наприме...
ми индейцами

Методы син...
можно подразд...
образуется то...

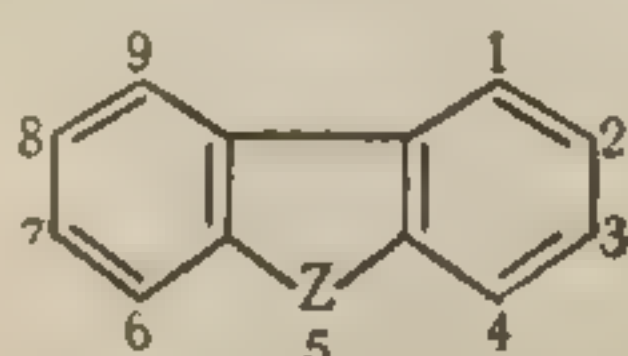
СИН...

соединения обычно называют как производные фталевой кислоты. Фталевый ангидрид и фталимид (56; $Z = O, NH$) являются важными промежуточными продуктами для получения красителей, используются в производстве пластмасс и т. д. Лактон и лактам (57; $Z = O, NH$) называются фталид и фталимидин; производные фталида встречаются в природных веществах, например меконин (58) в опиуме. Индикатор фенолфталейн имеет структуру (583, стр. 202).

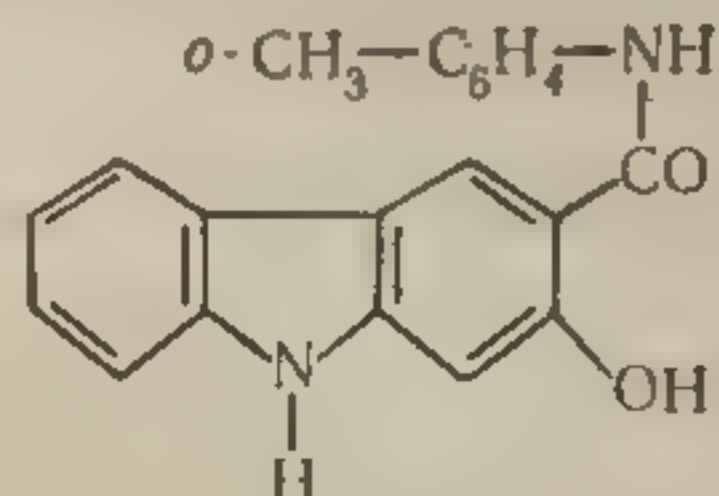
Дибензопроизводные. Полностью ароматические соединения имеют названия дибензотиофен, карбазол и дибензофуран (59, $Z = S, NH, O$). Система нумерации, применяемая в этой книге, показана формулой (59). В Chemical Abstracts с 1936 г. для соединений с $Z = O$ или S стали применять систему нумерации, показанную формулой (60). Только для соединений, где $Z = NH$, была сохранена система (59); до 1936 г. эта система нумерации использовалась для всех соединений. Карбазолы применяют при синтезе сложных красителей; так, нафтол AS—ZB (61) вступает в реакцию азосочетания с солями диазотия. 9-Винилкарбазол используют в качестве мономера в производстве пластиков.



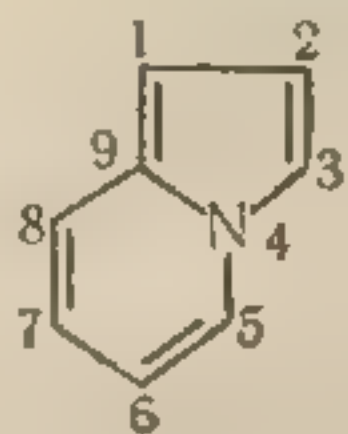
(59)



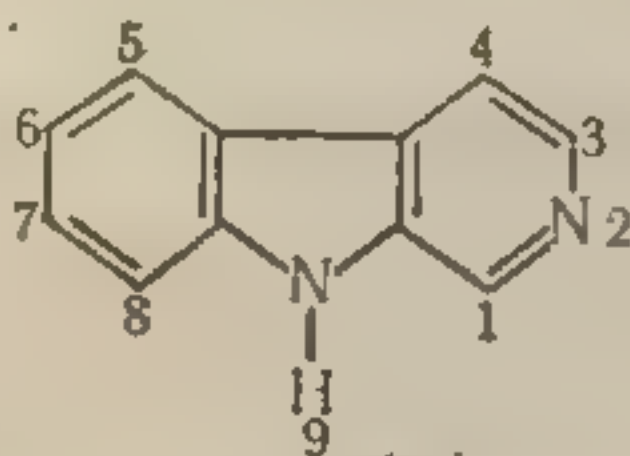
(60)



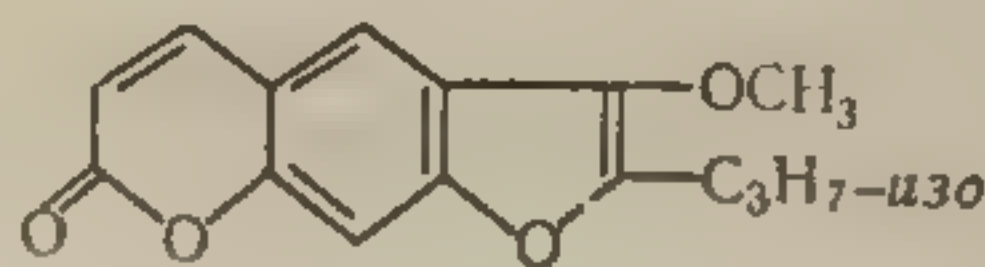
(61)



(62)



(63)



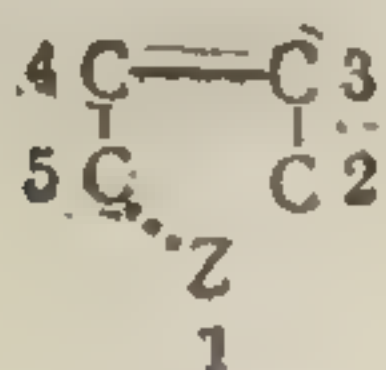
(64)

Другие соединения с конденсированными кольцами. Пирроколины (62) являются производными пиррола и пиридина. Индолы с пиридиновым кольцом, присоединенным в положении 2, 3, называют карболинами; они имеют четыре изомерные формы, например, 2-(или β -)карболин имеет структуру (63). Некоторые его производные являются важными алкалоидами (см. 49, стр. 151). Фурукумарины, например пейцеданин (64), применяются южноамериканскими индейцами в качестве ядов для рыб.

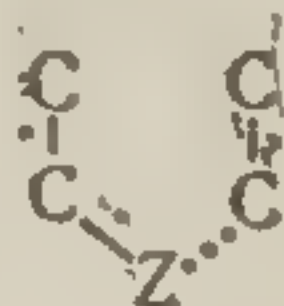
СИНТЕЗЫ ИЗ АЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Методы синтеза этих пятичленных гетероциклических систем можно подразделить следующим образом: а) методы, в которых образуется только $C-Z$ -связь (65); б) методы, включающие

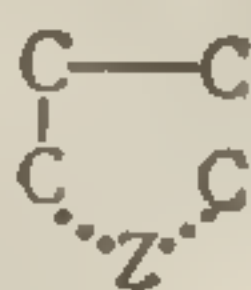
образование 3, 4-связи (66), 2, 3-связи (67), а также 2, 3- и 4, 5-связей (68). В методах (66), (67) и (68) одновременно может образовываться С—Z-связь, но этого может и не происходить.



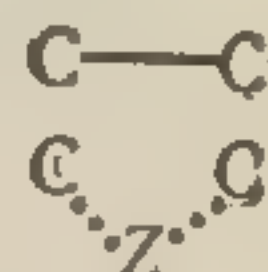
(65)



(66)



(67)



(68)

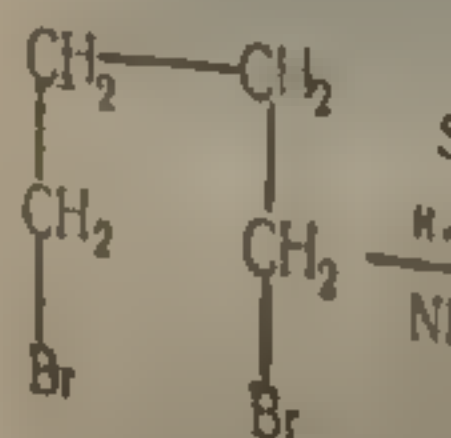
Для удобства важнейшие методы сведены в следующую таблицу.

| Синтезируемый цикл | Синтез | | Стр. |
|---------------------|--------|---------------|------|
| | тип | Автор | |
| Пирролы | 65 | Пааль — Кнорр | 158 |
| | 66 | Кнорр | 162 |
| | 66 | Ганч | 162 |
| Фураны | 65 | Пааль — Кнорр | 158 |
| | 66 | Фейст | 162 |
| Тиофены | 65 | Пааль — Кнорр | 158 |
| Пирролидины | 65 | — | 154 |
| Тетрагидрофураны | | | |
| Тиоланы | | | |
| Индолы | 65 | Райссерт | 158 |
| | 66 | Бишлер | 162 |
| | 66 | Фишер | 163 |
| | 67 | Маделунг | 164 |
| Бензофураны | 66 | — | 160 |
| Тионафены | | | |
| Индолины | 65 | — | 158 |
| Дигидробензофураны | | | |
| Дигидротионафены | 66 | — | 160 |
| Индоксилы | | | |
| Оксиндолы | 66 | Штоллё | 160 |
| Изатины | 66 | Бруннер | 163 |
| | 66 | — | 160 |
| Индоленины | 66 | Фишер | 163 |
| Карбазолы | 66 | Греббе—Ульман | 161 |
| Тетрагидрокарбазолы | 66 | Борше | 163 |

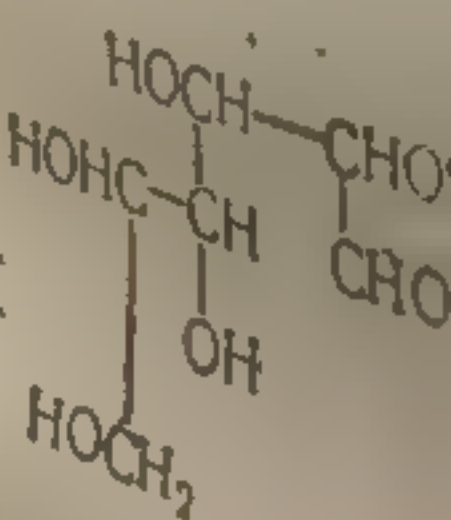
Фураны и бензофураны можно получить из α -пиранов и кумаринов (стр. 63), пирролидины — из пиперидинов (стр. 112), а пирролы — из пиридинов (стр. 95) *.

* О взаимных превращениях пятичленных гетероциклов см. стр. 182. — Прим. ред.

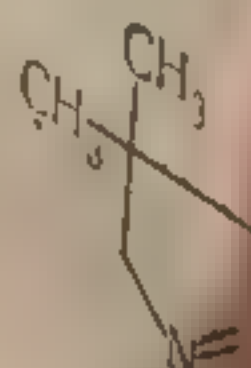
Образование
и тиолан (70);
тиофуран (70);
 γ -тиолкислоты (70);
с образованием
тамов из γ -ами
 γ -Оксальдегиды
скими полуацет
 γ -кетонкислоты
та \rightleftharpoons (76)]. Восс
их N-окиси [пр
дят к пирроли
стр. 145); 2 моля
→ тропином (77)
20°]. С аналогич
Янтарные кислот
превращаются в
влияют общие мет



(69)

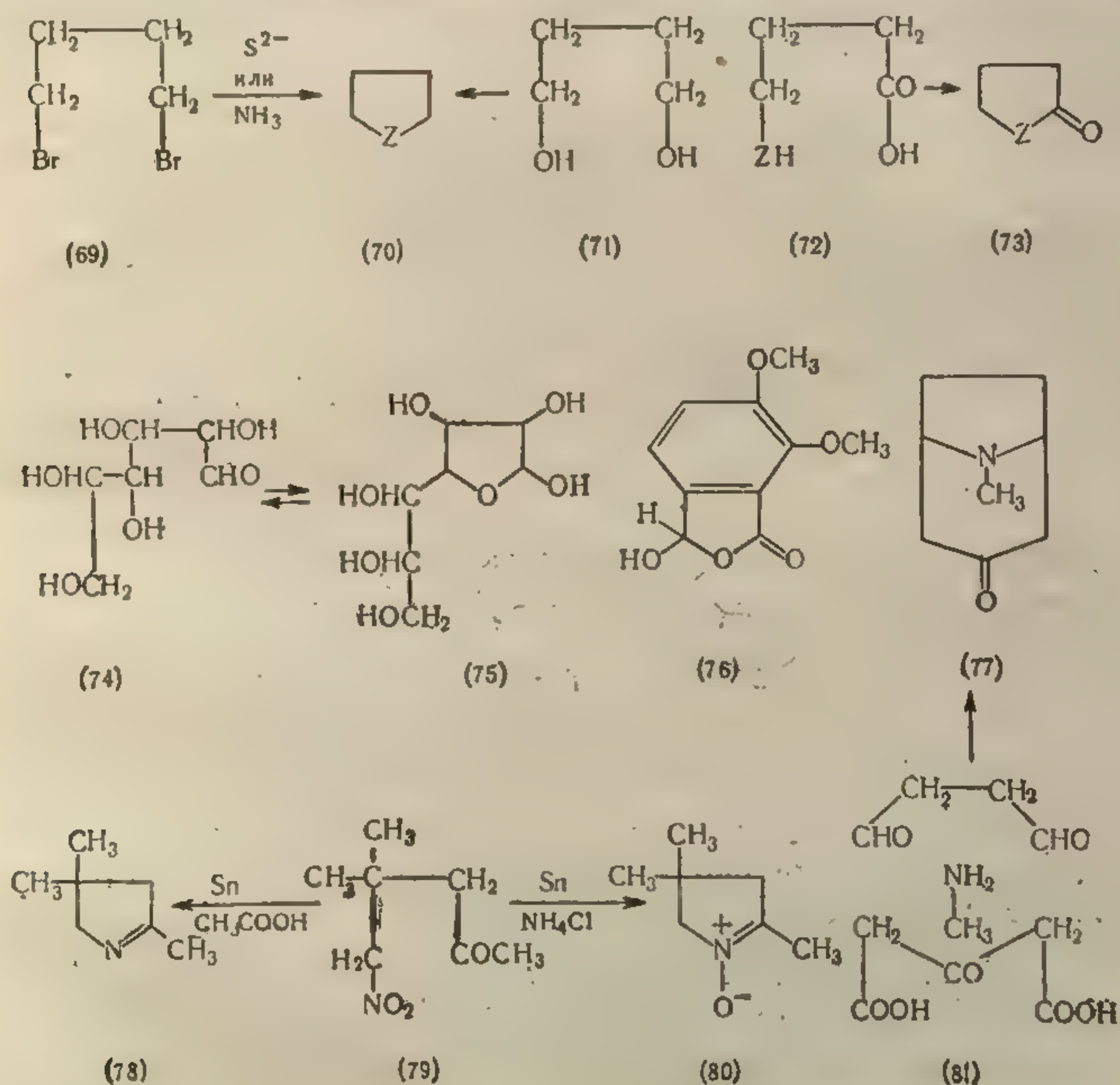


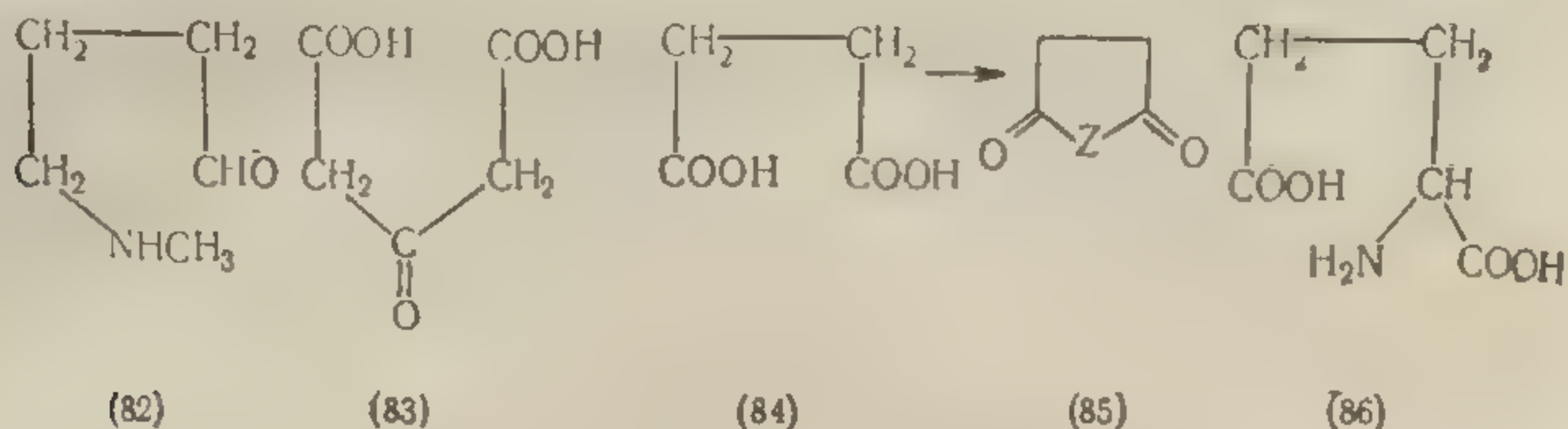
(74)



(78)

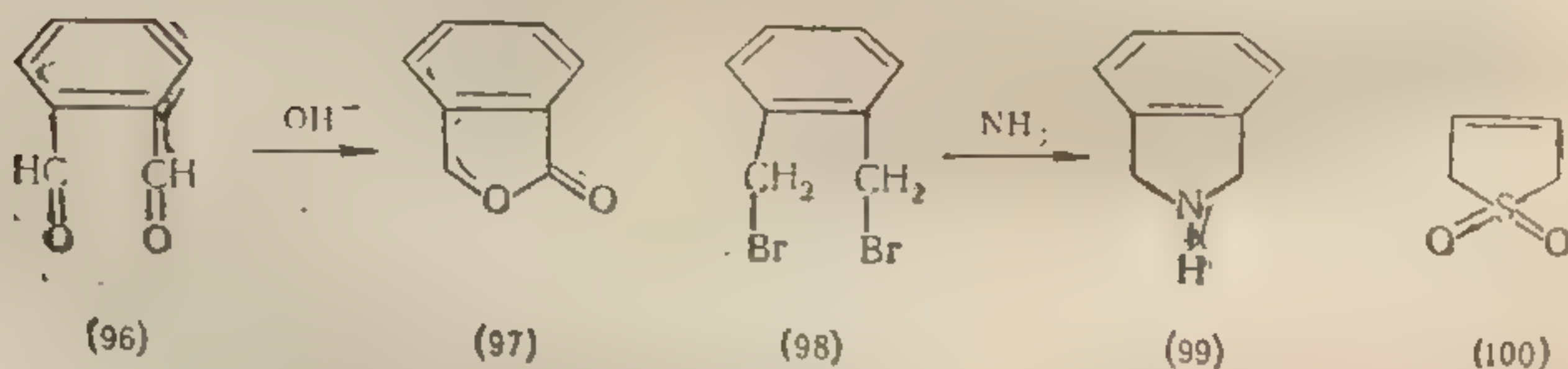
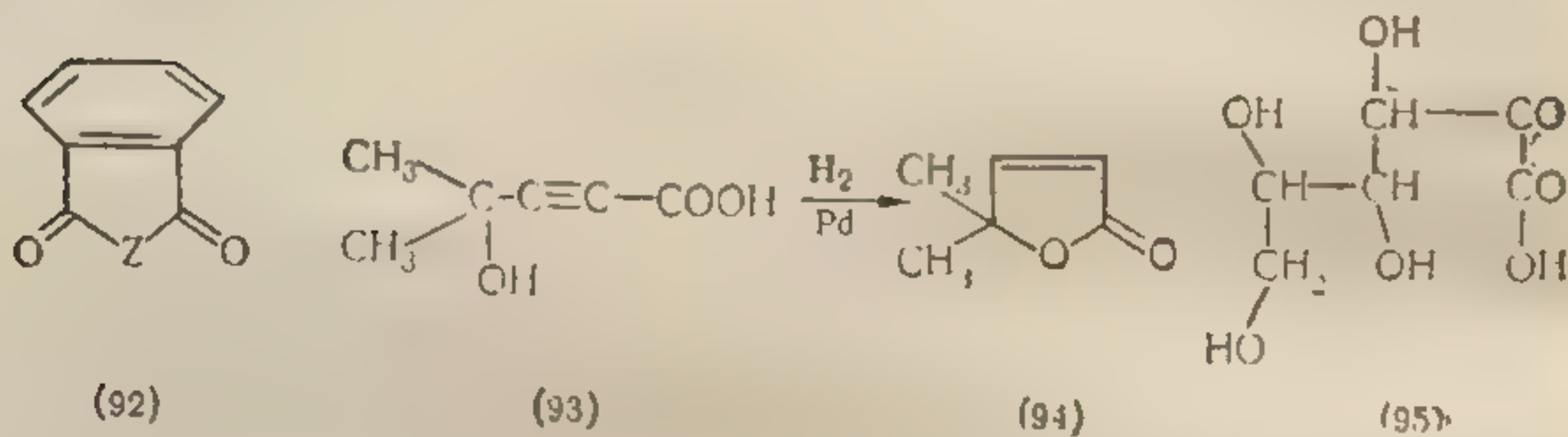
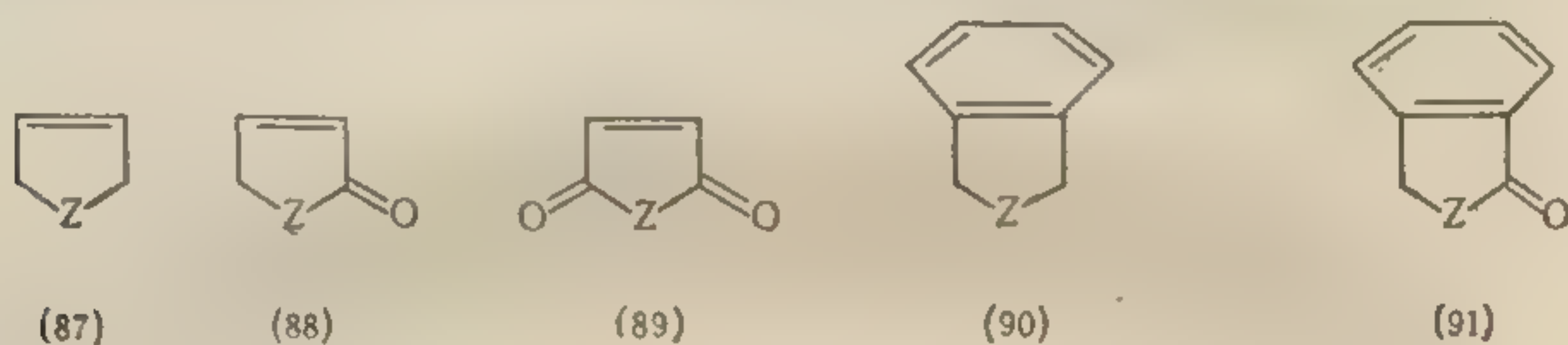
Образование только С—Z-связи. Пирролидин (70; Z = NH) и тиолан (70; Z = S) получают из дибромбутана (69), а тетрагидрофуран (70; Z = O) — из диола (71) (H_3PO_4). γ -Окси- и γ -тиолкислоты (72; Z = O, S) обычно циклизируются самопроизвольно с образованием лактонов и тиолактонов (73); для получения лактамов из γ -аминокислот (72; Z = NH) требуется нагревание. γ -Оксиальдегиды находятся в подвижном равновесии с циклическими полуацетальми [пример: (74) \rightleftharpoons (75); ср. стр. 150], а γ -кетокислоты — с оксилактонами [пример: опиановая кислота \rightleftharpoons (76)]. Восстановление γ -нитрокетонов дает Δ^1 -пирролины и их N-окиси [пример: (79) \rightarrow (78, 80)]. Реакции Манниха приводят к пирролидинам [примеры: (82) + (83) \rightarrow гигрин (33, стр. 145); 2 моля (82) + (83) \rightarrow кускгигрин (34, стр. 150); (81) \rightarrow тропинон (77)]; все реакции проводятся в водном растворе при 20°. С аналогичными реакциями связан биогенезис алкалоидов. Янтарные кислоты (84) и их аммониевые соли при нагревании превращаются в ангидриды и имиды (85). Эти реакции представляют общие методы, которые можно использовать для получения





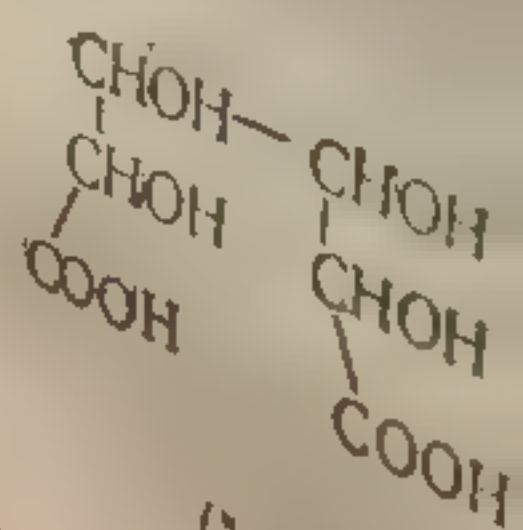
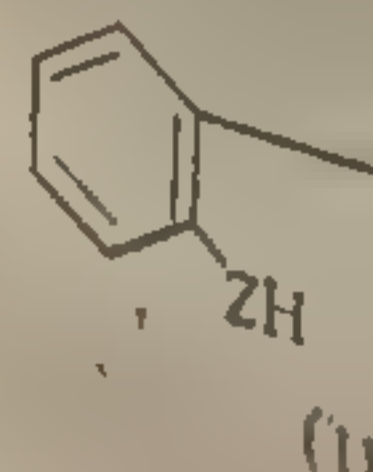
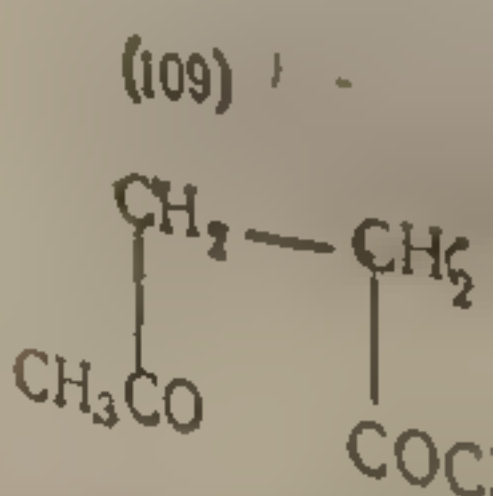
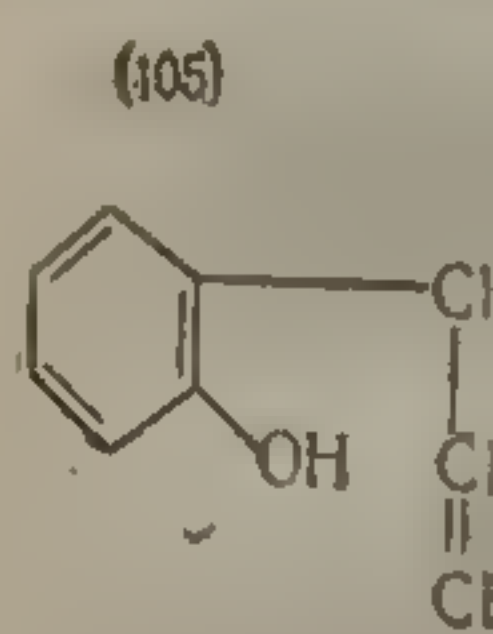
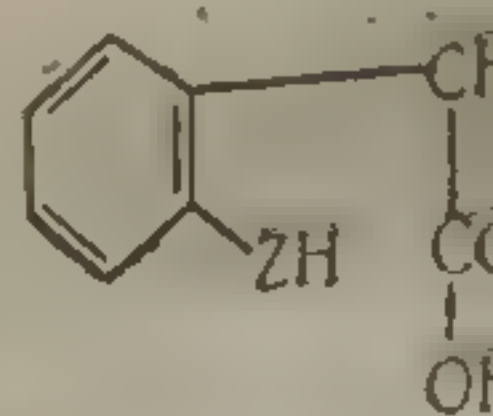
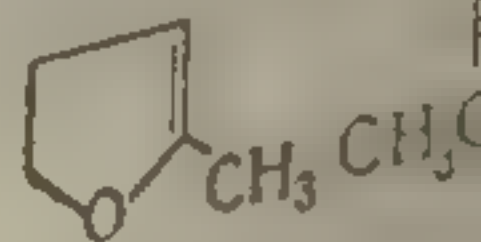
замещенных соединений; пиррол, содержащийся в костном масле и каменноугольном дегте, образуется, вероятно, из глутаминовой кислоты (86) путем замыкания кольца по типу (72 → 73).

Аналогичными методами можно получить соединения с двойными связями в положении 3,4 (87—89), а также 3,4-бензопроизводные [примеры: (93) → (94); (95) → (19); (96) → (97); (98) → (99)]. Двуокись серы присоединяется к бутадиену с образованием соединения (100).



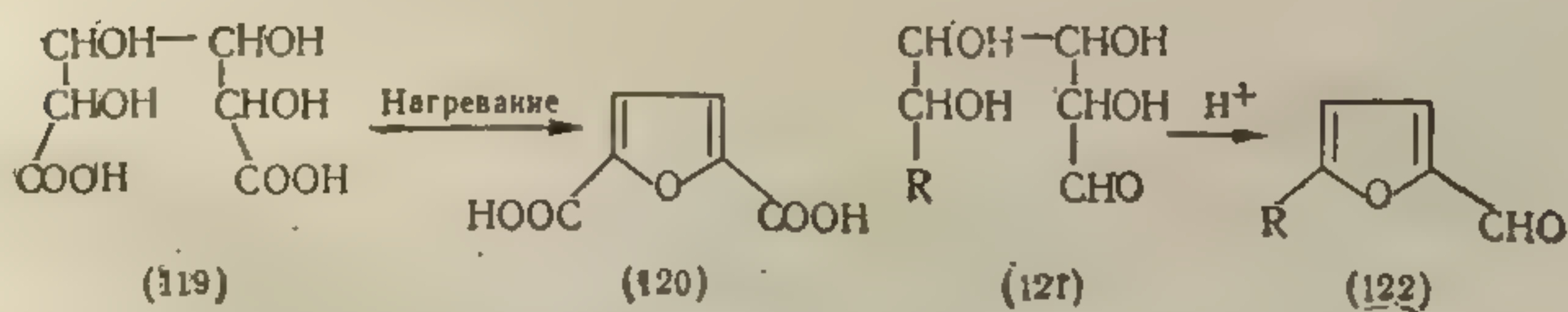
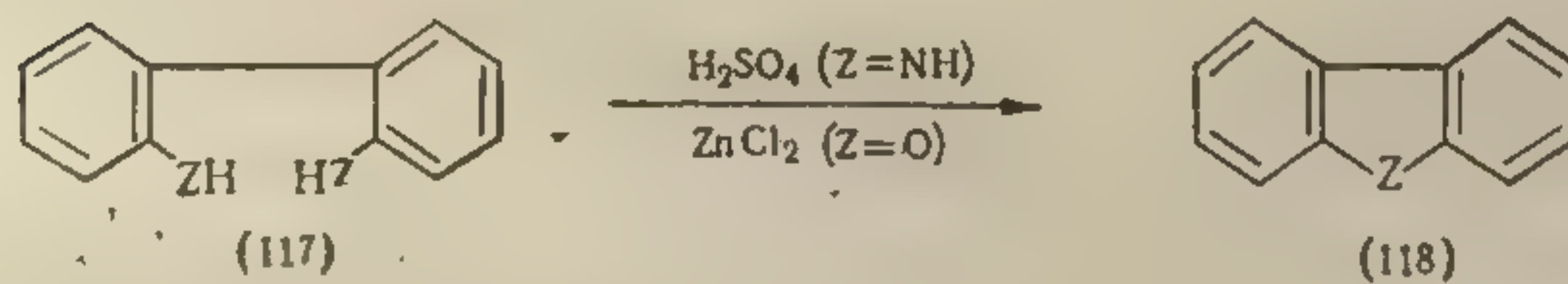
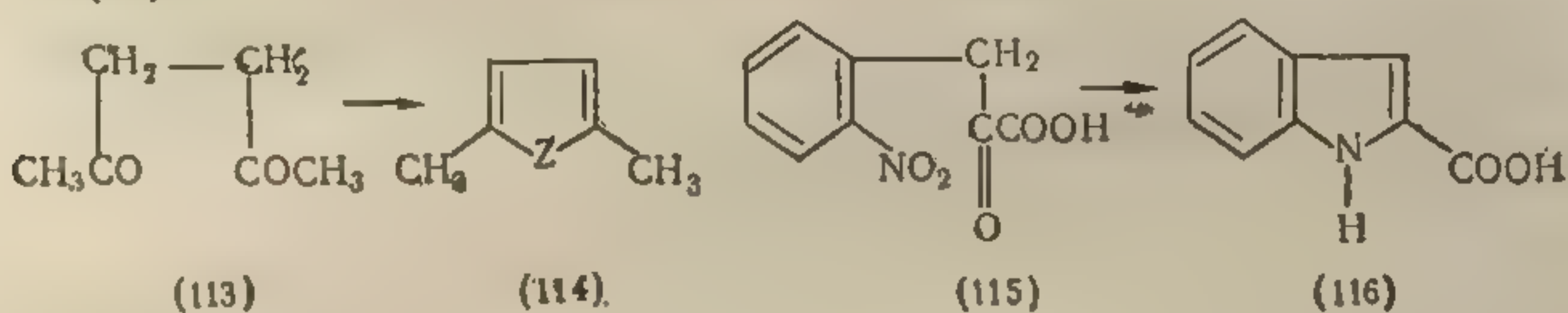
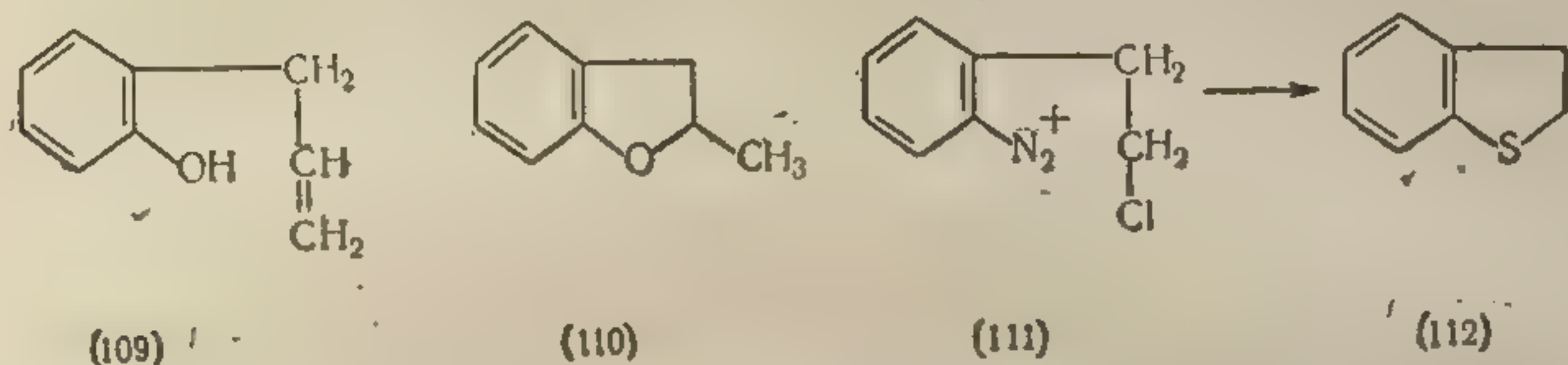
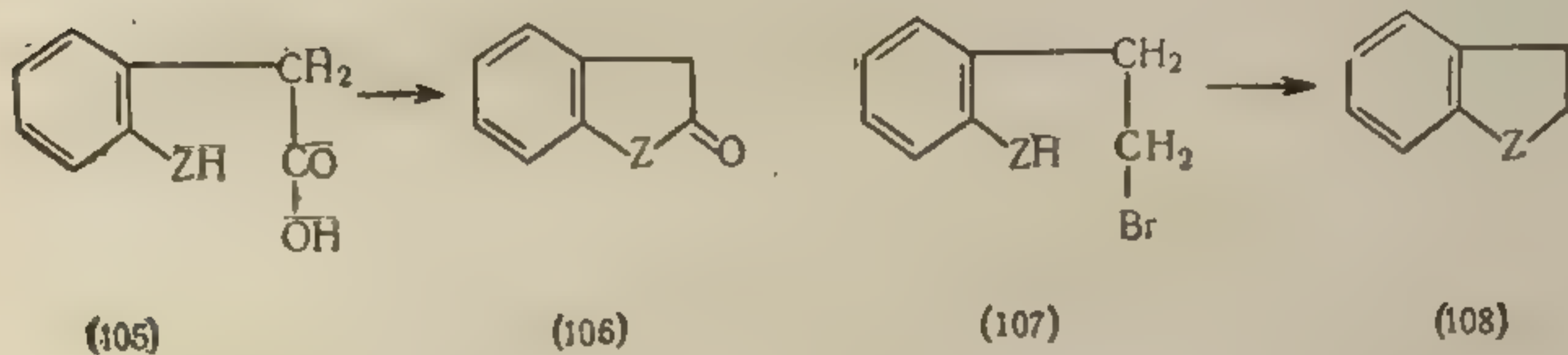
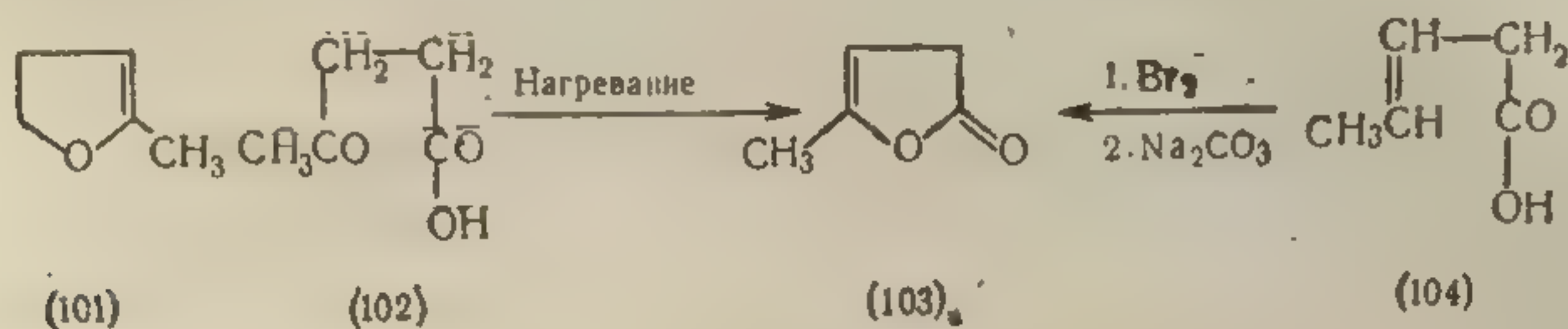
К соединениям с двойной связью в положении 2,3 или 3,4 относятся циклические енолэферы, образующиеся из γ -кетоспиртов [пример: $\text{CH}_3\text{CO}(\text{CH}_2)_3\text{OH} \rightarrow (101)$ при перегонке] и β , γ -ненасыщенные лактоны, которые можно получить из γ -кетокислот или β , γ -ненасыщенных кислот (пример: 102, 104 → 103). 2,3-Бензопроизводные типа (106) и (108) получают из кислот (105) и бромидов (107), которые циклизуются самопроизвольно, при нагре-

вании либо при
иллюстрируется
+ $\text{C}_2\text{H}_5\text{OCS}_2\text{K}$



* В присутствии

вании либо при обработке щелочью; приложение этих методов иллюстрируется схемами [(109) + HBr* → (110); (111) + C₂H₅OCS₂K → (112)].



* В присутствии перекисей образуется хроман (ср. стр. 42).

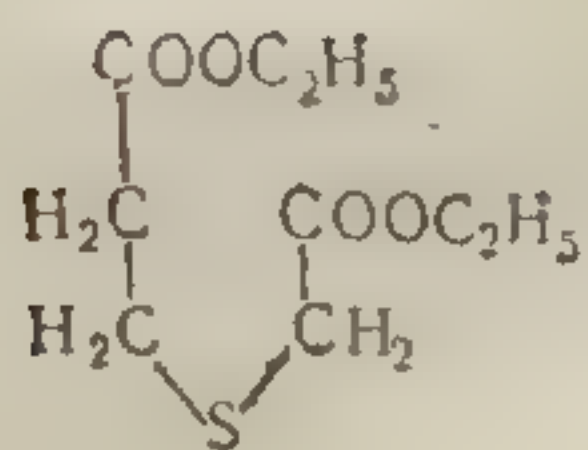
о-Нитротоланы под действием света изомеризуются в изатогены (131 → 132); β-аминоэтилхиноны превращаются в 5-оксиндолы (133 → 134) *.

Образование C₃ — C₄-связи. Многие из реакций образования углерод-углеродной связи в ряду алифатических соединений можно применять для получения насыщенных гетероциклических пятичленных колец [пример: реакция Дикмана (135) → (136)]. Эти методы мало зависят от природы гетероциклов и имеют относительно небольшое значение.

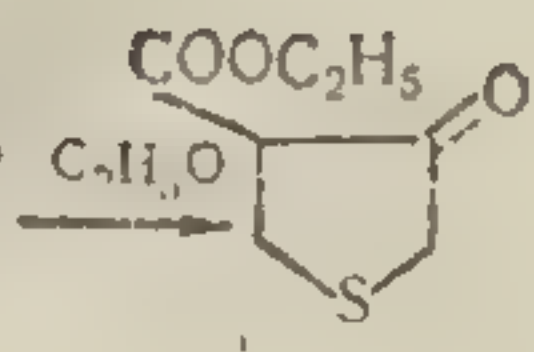
Известны примеры получения моноциклических соединений путем циклизации с образованием C=C-связи (пример: 137 → 138). Аналогичные методы имеют важное значение для синтезов моно- и дибензопроизводных. Циклизация этого типа применяется для получения индоксидов, их кислородных и сернистых аналогов [пример: (139) → (140) с NaNH₂ (для Z = NH), P₂O₅ (для Z = O), H₂SO₄ или HF (для Z = S)], индолов, тионафтенон и бензофуранов [пример: (141) → (142); Z = NH, O, S), с ZnCl₂, H₂SO₄ или P₂O₅], N-замещенных оксиндолов [(143) → (144), синтез Штолле], изатинов [C₆H₅NH₂ + CCl₃CHO + NH₂OH → (145); (145) + H₂SO₄ → (146)], изатин-2-анилов [(C₆H₅NH)₂CS + KCN + PbCO₃ + C₂H₅OH → (147); (147) → (149)]. Дибензофураны, дибензотиофены и N-замещенные карбазолы (151) могут быть получены самопроизвольной циклизацией солей диазония по Пшорру (150; Z = O, S, NR). В синтезе Гребе — Ульмана соль диазония (150; Z = NH) самопроизвольно циклизуется в бензотриазол (152), который при пиролизе дает карбазол, не замещенный у атома азота. (151; Z = NH; см. стр. 237).

В нескольких синтезах ароматических пятичленных циклов (155) исходят из соединений типа (153) и (154), где Y — гидроксил, аминогруппа или галоген. Синтез пиррола по Кнорру (пример: 156 → 157) включает конденсацию β-кетозэфира или β-дикетона с α-аминокетоном (простые кетоны дают значительно более низкие выходы); α-аминокетон часто получают *in situ* нитрозированием и восстановлением (например, Zn — CH₃COOH) метиленкетона. В другой группе реакций компонент (154) является α-галогенкетон, который реагирует двумя различными путями. Так, направление реакции в синтезе пиррола по Ганчу (пример: 158 → 159) отличается от направления реакции в синтезе фурана по Фейсту (пример: 160 → 161). Однако при синтезе индолов по Бишлеру получают смеси сравнимых количеств продуктов, образующихся в результате реакции ароматического амина с галогенкетон в обоих возможных направлениях (пример:

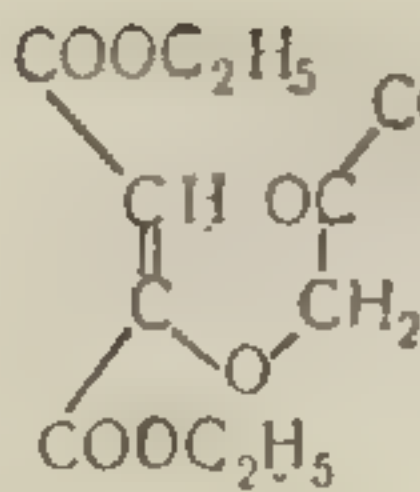
* Взаимодействие хинонов с β-дикарбонильными соединениями и аминами по Неницеску приводит к структурам типа (133) и далее к 5-оксиндолам или (и) 5-оксибензофуранам. — Прим. ред.



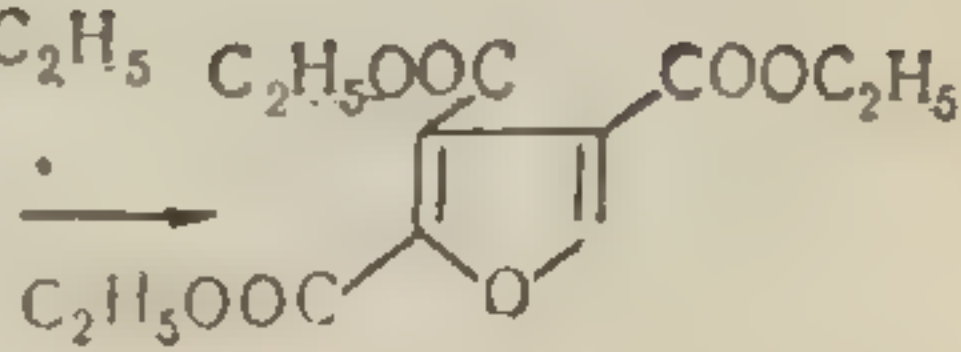
(135)



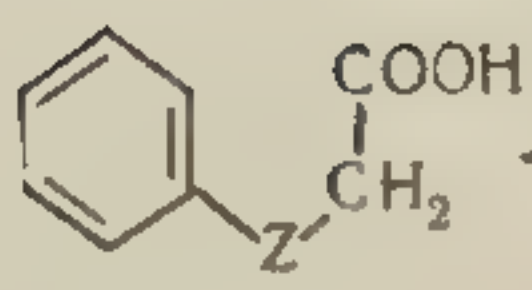
(136)



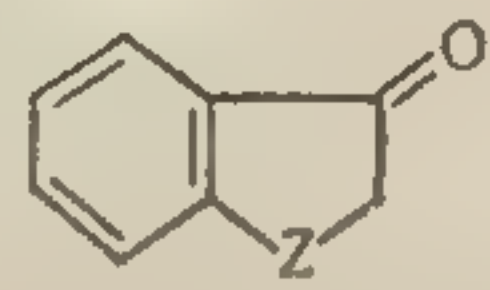
(137)



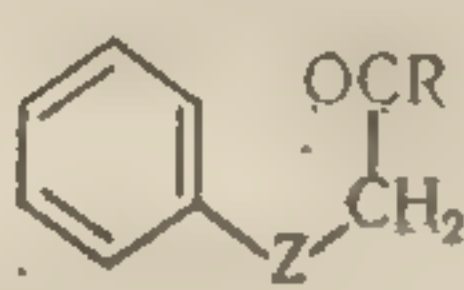
(138)



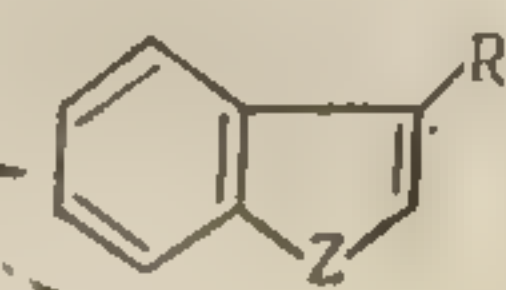
(139)



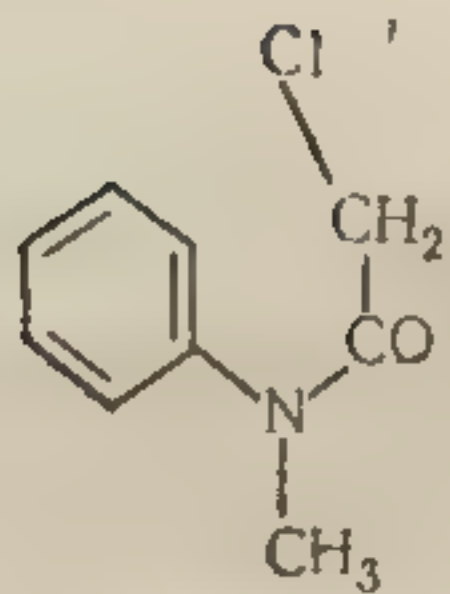
(140)



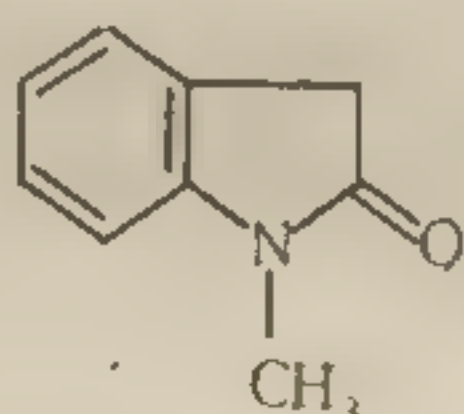
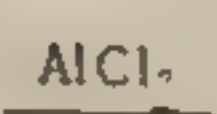
(141)



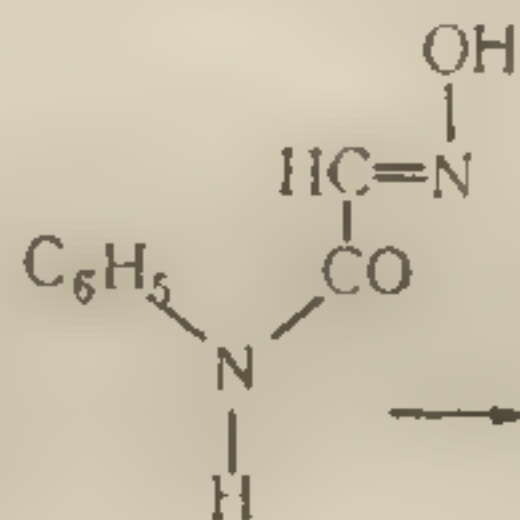
(142)



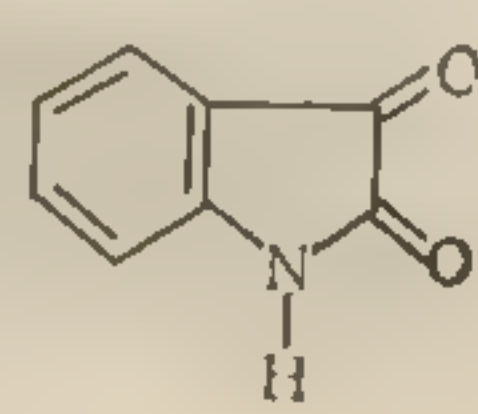
(143)



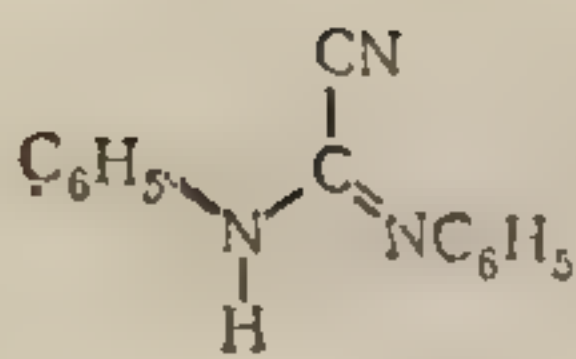
(144)



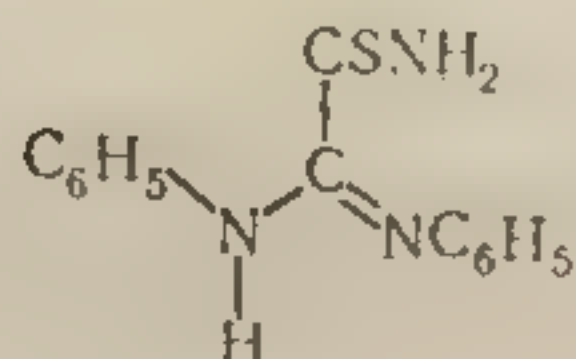
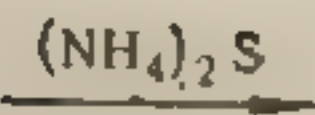
(145)



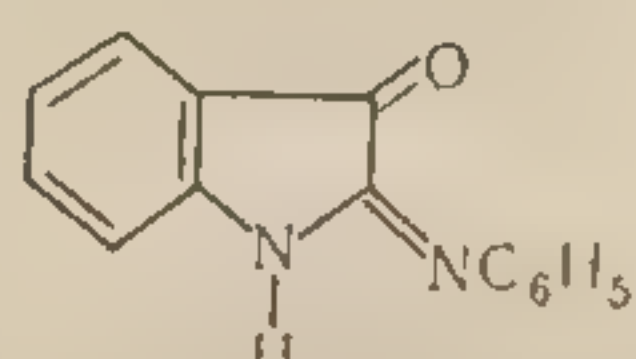
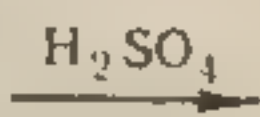
(146)



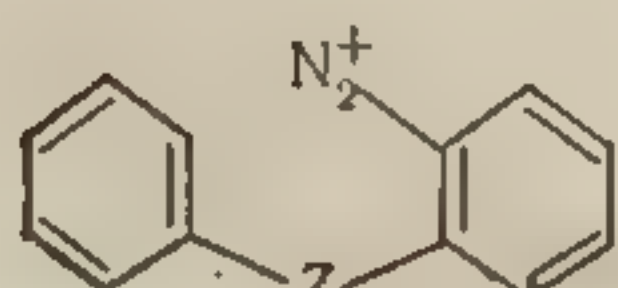
(147)



(148)



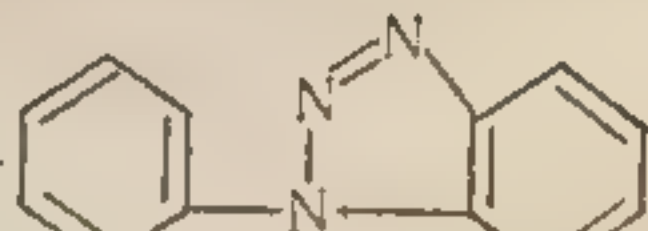
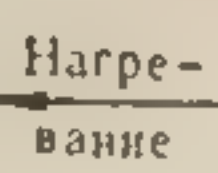
(149)



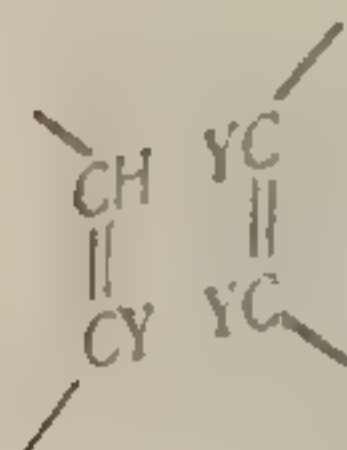
(150)



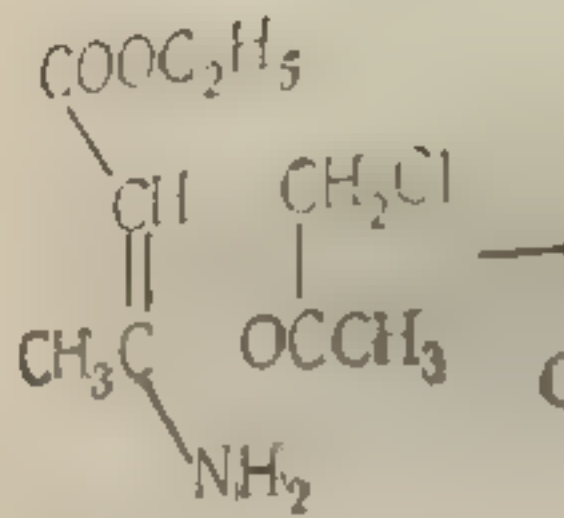
(151)



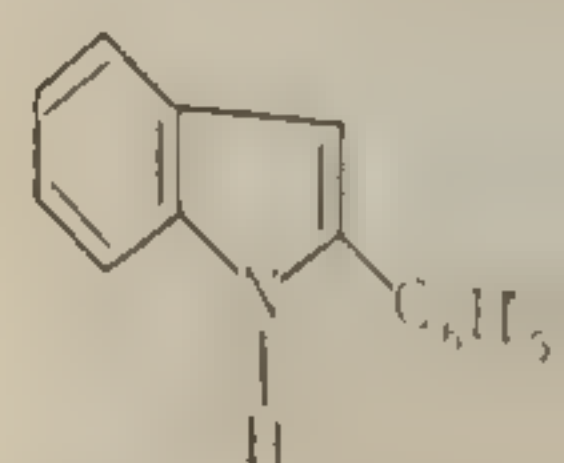
(152)



(153) (154)

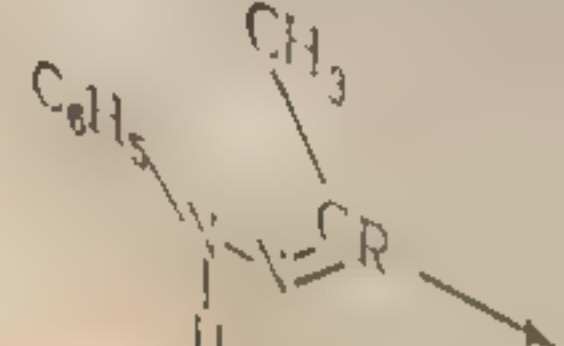


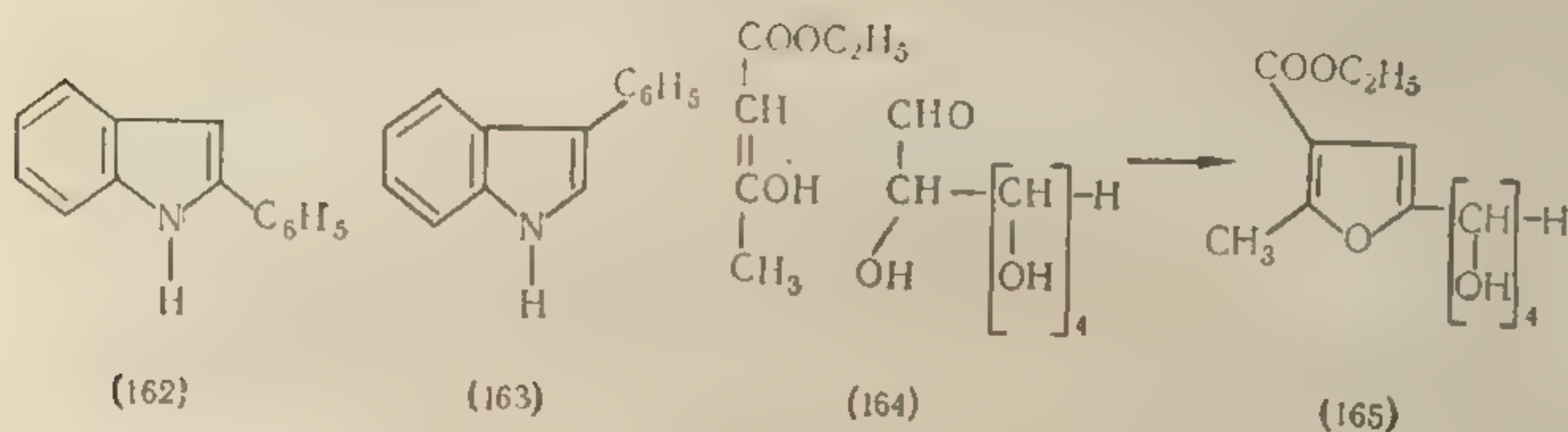
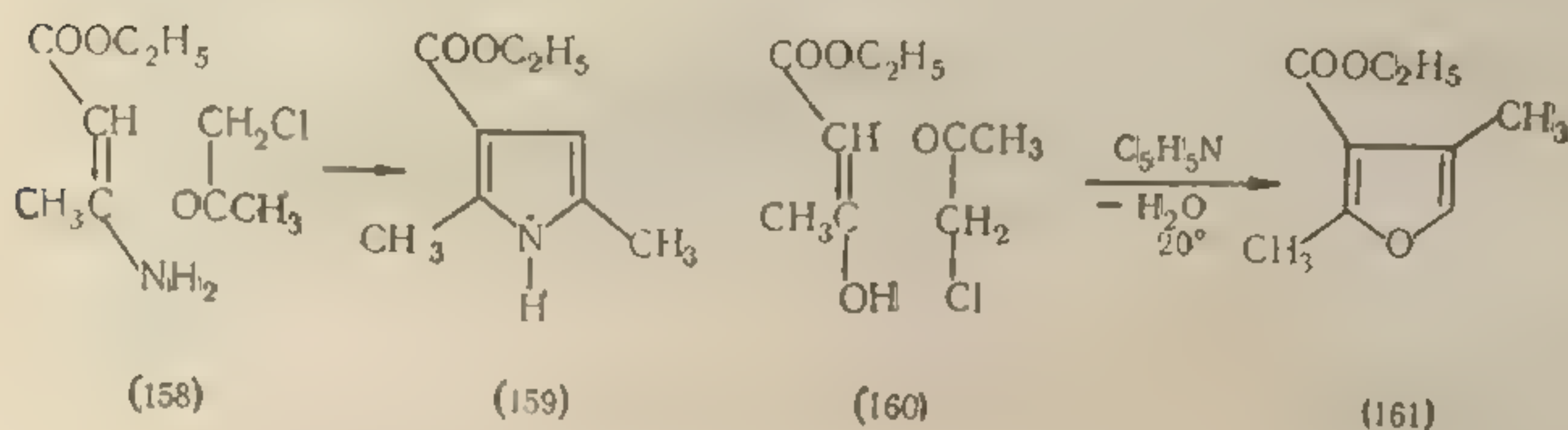
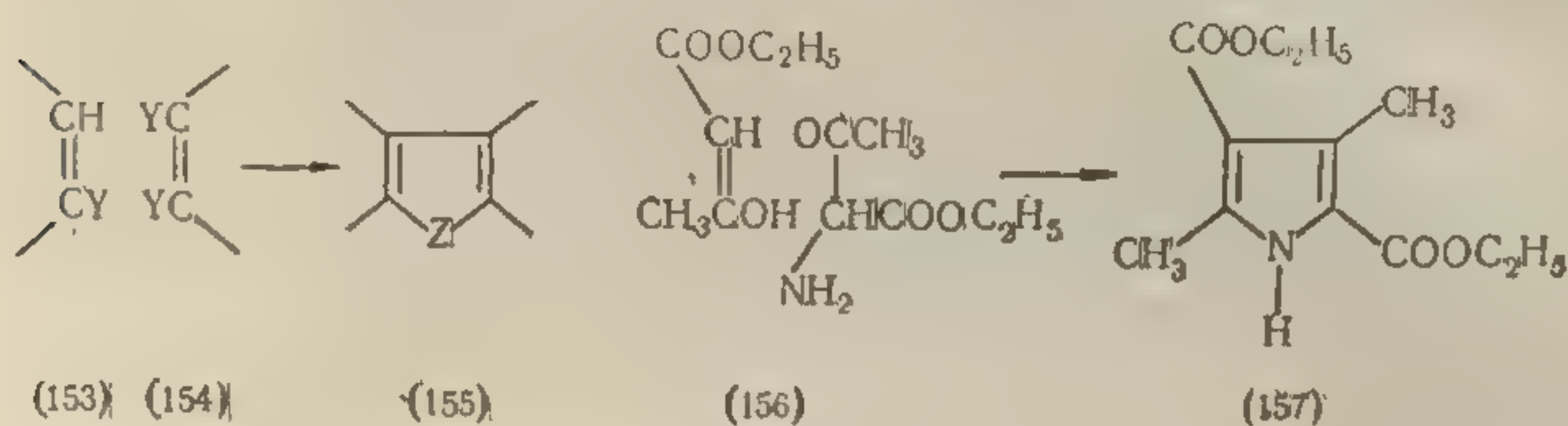
(158)



(162)

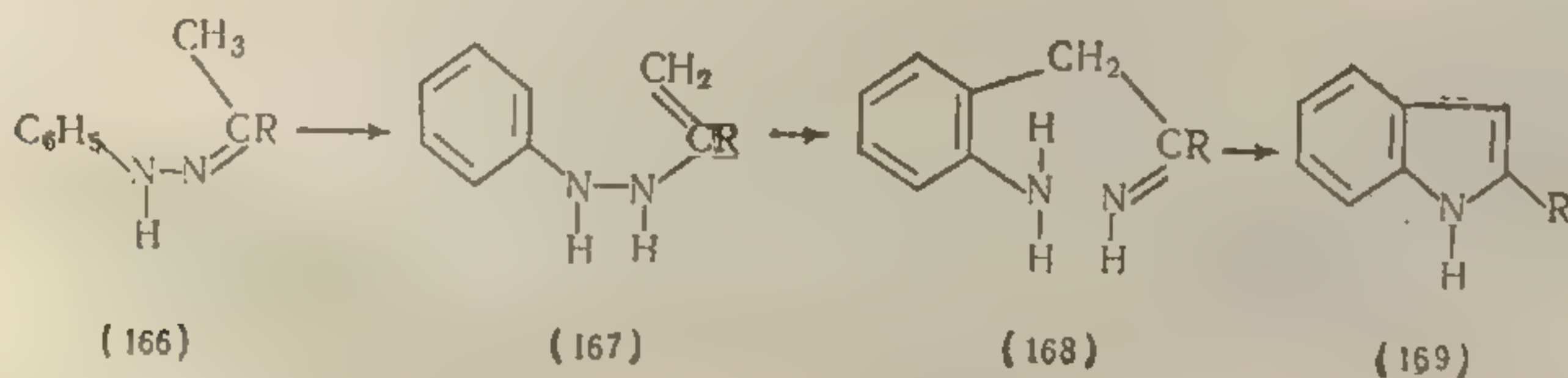
$C_6H_5NH_2 + C_6H_5CO$
(например 165)
аналогично синте
В синтезе инд
гидразона (166)
вого типа с обр
жutoчного проду
щеплением амми
зируется кислото
температура 100-

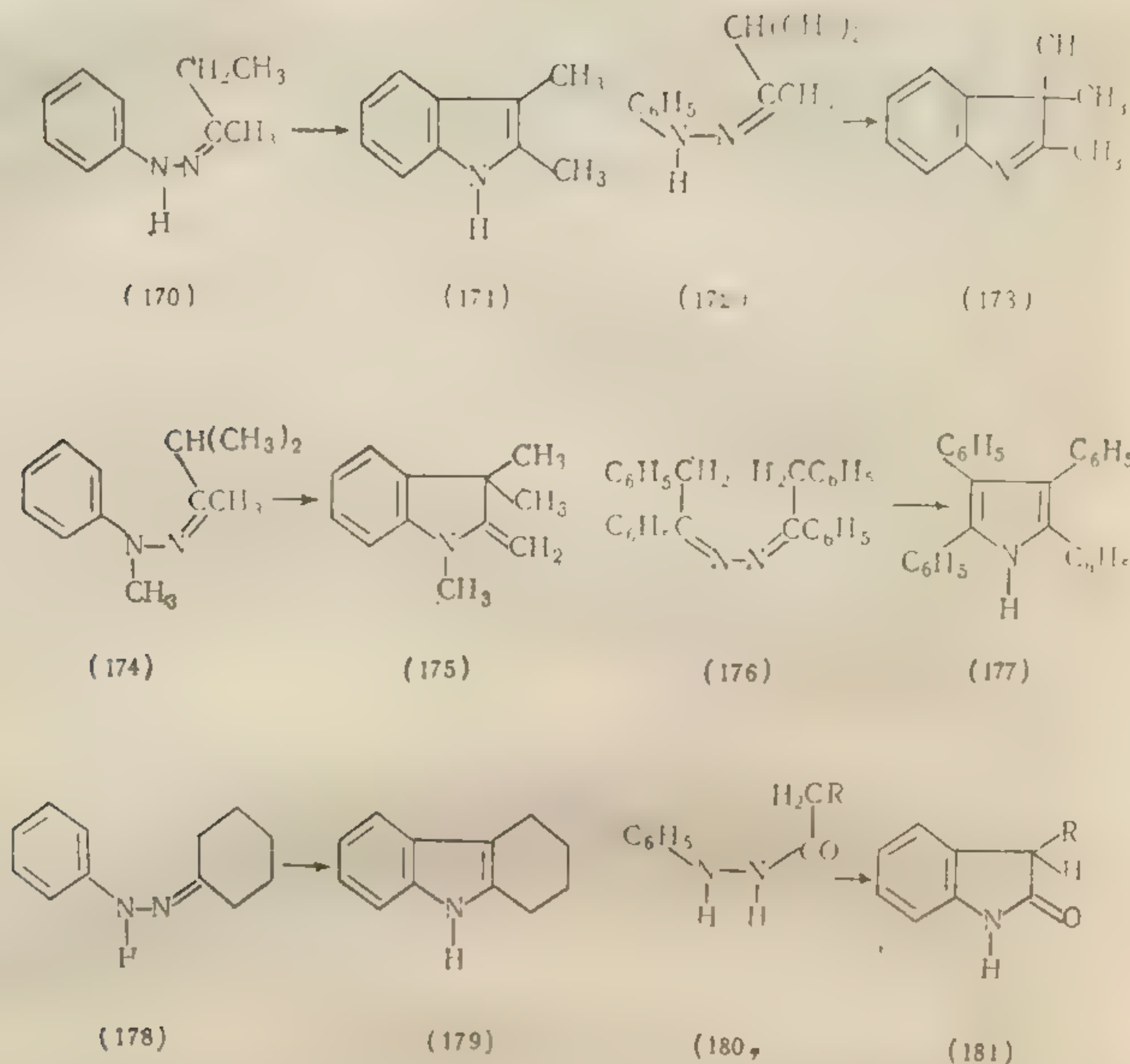




$\text{C}_6\text{H}_5\text{NH}_2 + \text{C}_6\text{H}_5\text{COCH}_2\text{Br} \rightarrow (162) + (163)$. Образование фуранов (например 165) при конденсации β -кетозэфиров с сахарами (164) аналогично синтезу Фейста (ср. 160 \rightarrow 161).

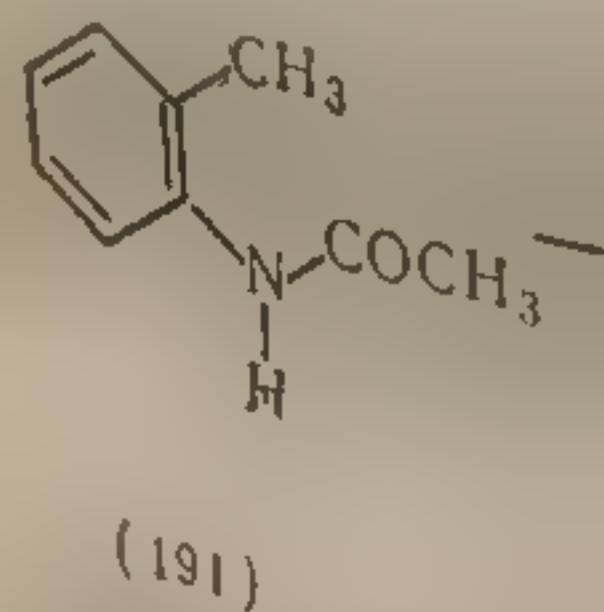
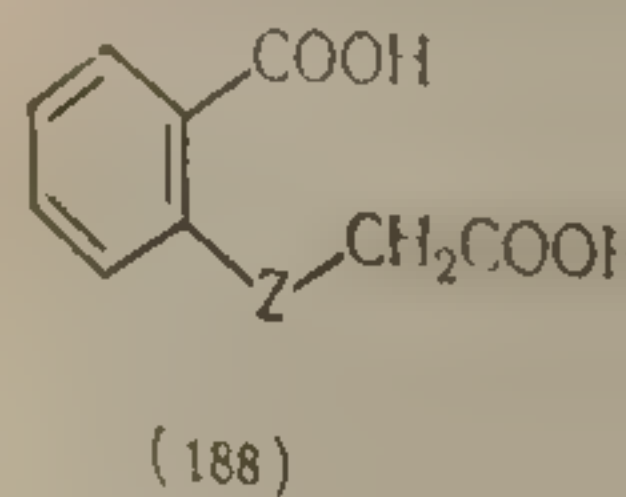
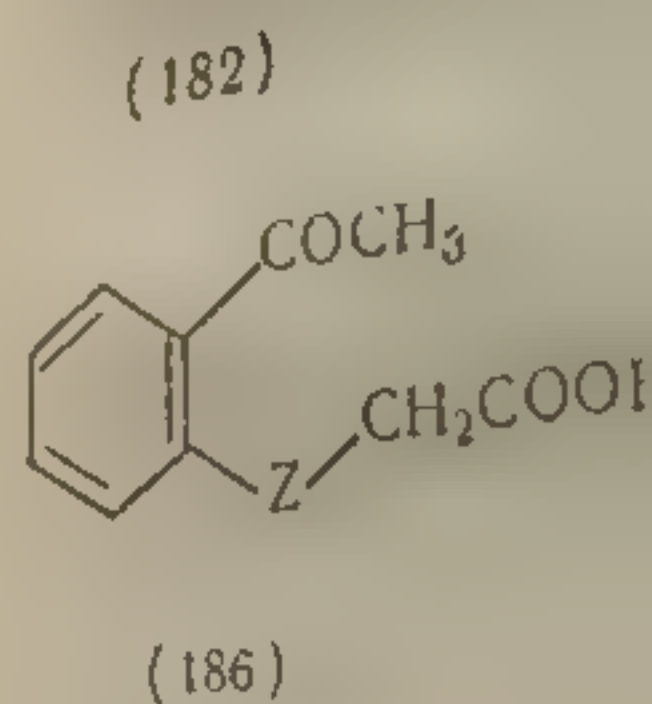
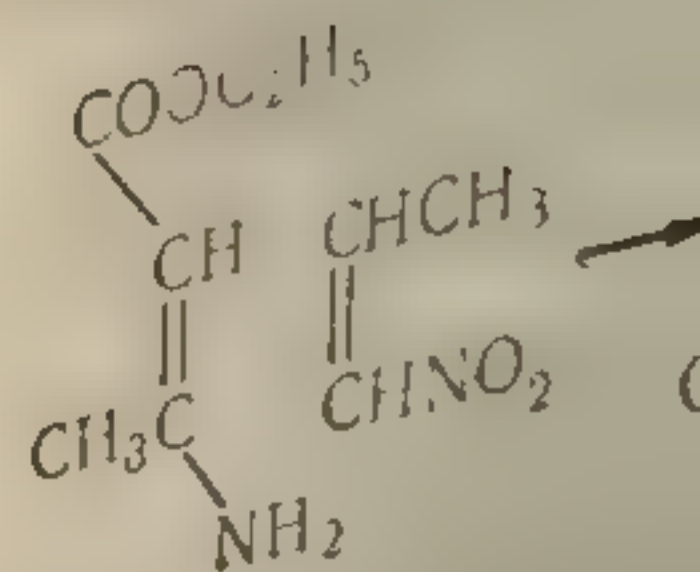
В синтезе индола по Фишеру таутомерная форма (167) фенилгидразона (166) подвергается перегруппировке орто-бензидинового типа с образованием соединения (168) в качестве промежуточного продукта, который самопроизвольно циклизуется с отщеплением аммиака в индол (169); реакция обычно катализируется кислотой (например, ZnCl_2 , Cu^+ , $\text{HCl} - \text{H}_2\text{O}$, H_2SO_4 , BF_3 ; температура 100—200°).





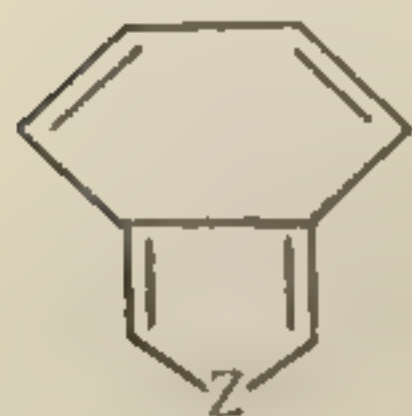
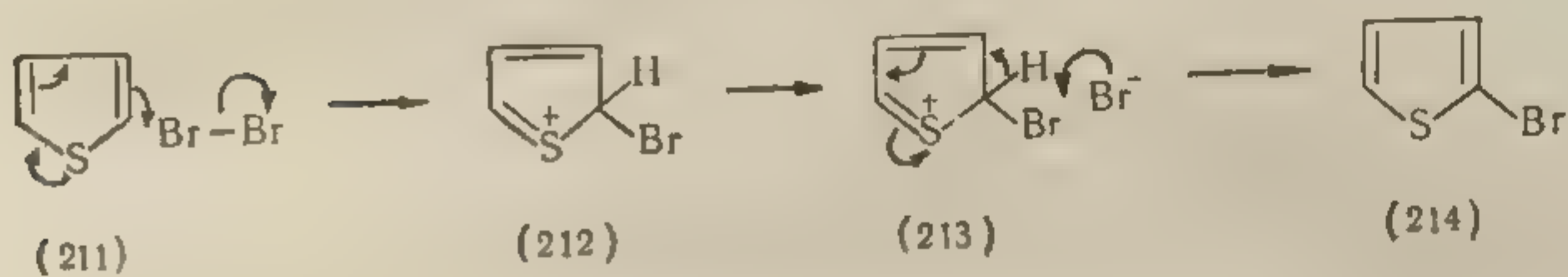
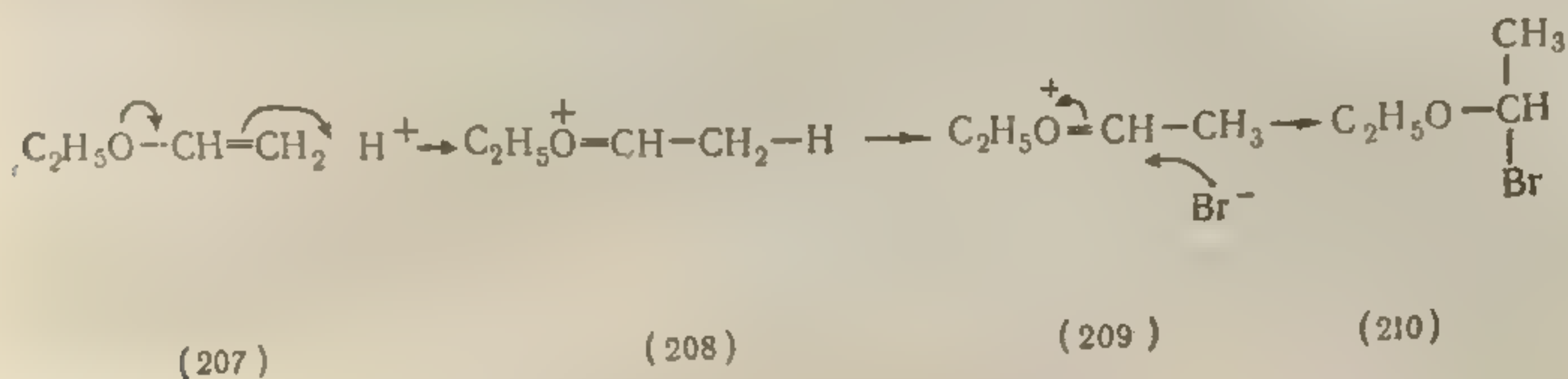
Если фенилгидразон содержит α -метиленовую и α -метильную группы, то реагирует преимущественно α -метиленовая группа (пример: 170 \rightarrow 171). Если в α -положении у третичного атома углерода находится водород, как, например, в соединении (172), то образуется индоленин (173), а не индол. Если образование индоленина невозможно (например, 174), то получается производное индолина (175). В некоторых случаях аналогичные реакции с азидами приводят к получению пирролов (176 \rightarrow 177). Синтез тетрагидрокарбазолов по Борше (пример: 178 \rightarrow 179) является частным случаем синтеза индола по Фишеру. В других условиях (CaO , 200°) фенилгидразиды (180) дают оксиндолы (181) (синтез Брунера).

Другие синтезы с образованием $\text{C}_3 - \text{C}_4$ -связи. Пирролы можно синтезировать из аминокротоновых эфиров и нитроолефинов (пример: 182 \rightarrow 183). Окисление фенолов красной кровяной солью приводит к частично гидрированным производным бензофурана (пример: 2 моля 184 \rightarrow 185). Пиролиз ацетилена в присутствии серы дает тиофен, а ацетилен и тиофенол образуют тионафтен. При пиролизе дифенилового эфира получается дибензофуран.

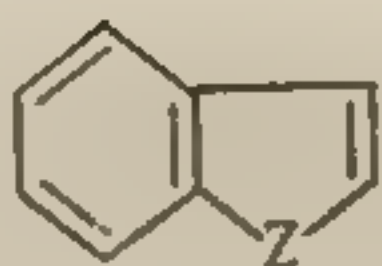


Образование С-нафтен-2-карбоникислот типа (188 \rightarrow 189), которое исходит из соединения (188) в очень жестких условиях (при 370° и выше) даже в присутствии групп [ср.]

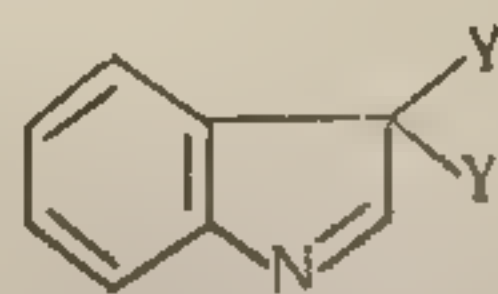
двумя электронами орбиты, а каждый углеродный атом — только одним электроном (205, 206)].



(215)



(216)



(217)

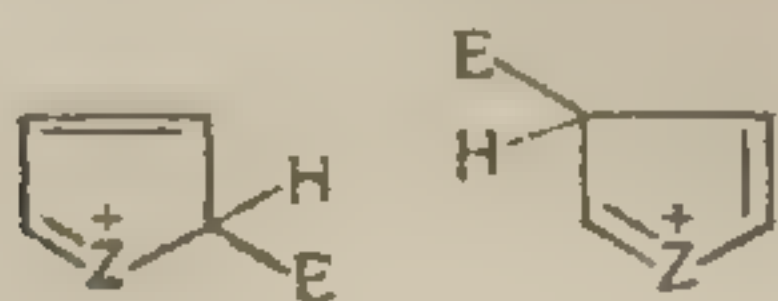
Виниловые эфиры и амины имеют малую склонность к сохранению структуры; так, при действии электрофильного агента первоначально образующийся продукт реакции взаимодействует с нуклеофильной группой и образует продукт присоединения (пример: 207 → 210). Тиофен и пиррол имеют высокую степень ароматичности (энергия сопряжения 31 ккал/моль, как измерено по теплотам сгорания) и, следовательно, при взаимодействии с электрофильным агентом первоначальный продукт реакции отщепляет протон и в результате ароматизации дает продукт замещения (пример: 211 → 214). Фуран имеет менее ароматический характер (энергия сопряжения 23 ккал/моль) и одинаково часто присоединяет реагент и взаимодействует по схеме замещения. Ароматичность бензольного ядра ослаблена в 3,4-бензопроизводных (215), которые нестойки и обычно наряду с замещением вступают в реакцию присоединения, тогда как 2,3-бензопроизводные (216) являются устойчиво ароматическими соединениями. Однако 3-замещенные индолы иногда взаимодействуют с электрофильными агентами в положении 3 с образованием индоленинов (217) (ср. стр. 173).

Реакции электрофильного замещения протекают легко; известны многочисленные примеры этих реакций; подробно они рассматриваются на стр. 166—175. Водород, связанный с атомом азота пиррольного ядра, можно удалить действием нуклеофильного агента, что приводит к образованию реакционноспособного аниона (см. стр. 179); полученные соединения могут быть восстановлены (см. стр. 181). Другие реакции с нуклеофильными агентами редки (стр. 176). О реакциях со свободными радикалами мало известно (стр. 183). Фураны, 3,4-бензопирролы и 3,4-бензотиафены вступают в реакции Дильса — Альдера (стр. 183), что свидетельствует о их низкой ароматичности.

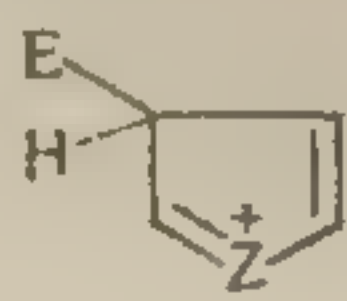
РЕАКЦИИ С ЭЛЕКТРОФИЛЬНЫМИ АГЕНТАМИ

Легкость реакции. Электрофильное замещение происходит легче, чем в бензоле; тиофен реагирует почти так же легко, как мезитилен (примерно в 10^3 раз быстрее, чем бензол); пиррол и фуран реагируют так же легко, как фенол или даже резорцин.

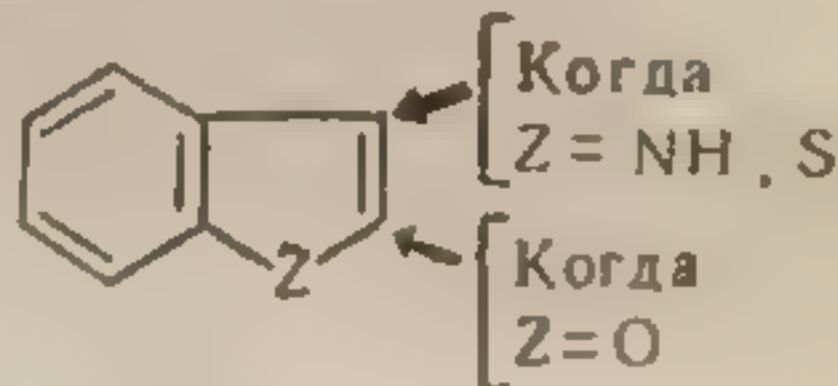
Влияние заместителей на реакционную способность гетероциклических ядер подобно влиянию заместителей в бензоле. Так, *m*-ориентирующие заместители до некоторой степени затрудняют дальнейшее замещение, а два таких заместителя очень сильно его затрудняют. Например, фуран-2,5-дикарбоновую кислоту не удастся нитровать, сульфировать и галогенировать. Алкильные и арильные группы, галогены в качестве заместителей и конденсация с бензольными кольцами оказывают сравнительно небольшое влияние на легкость замещения. Гидроксильные и аминогруппы облегчают замещение; однако соединения, содержащие эти группы, существуют либо в другой таутомерной форме, либо очень неустойчивы (см. стр. 195), поэтому о их реакциях замещения мало известно.



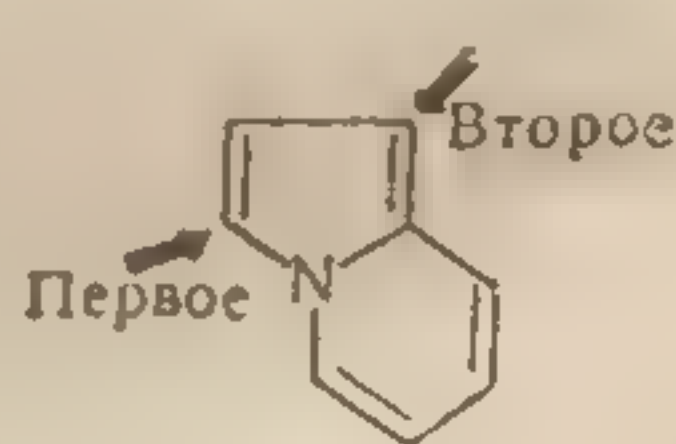
(218)



(219)



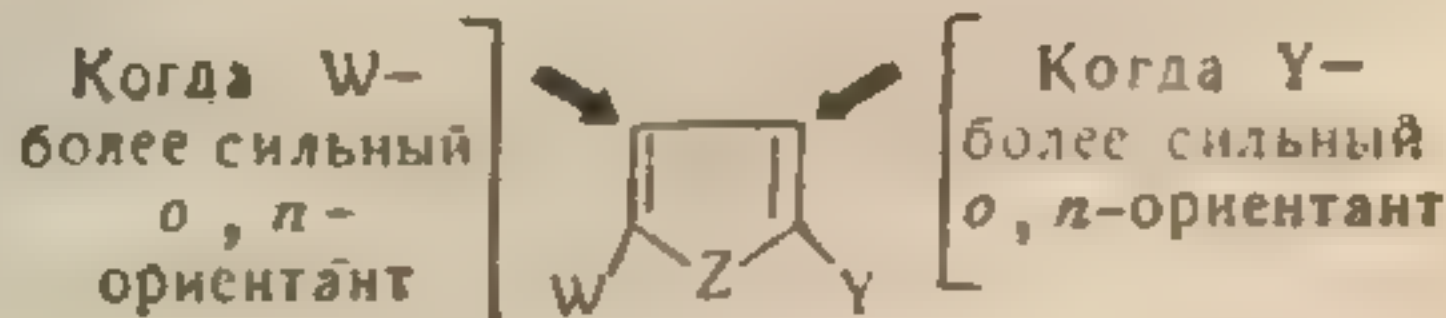
(220)



(221)

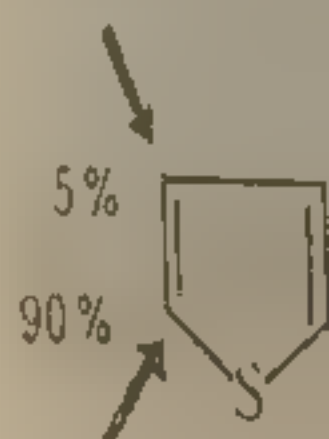


(222)



(223)

Ориента
исключ
к 2 зам
состоя
щению
мещени
щих зам
и тно
здесь пере
нием аром
замещаетс
мещения в
вало ожид
2-положен
жения, то
заместител



(224)

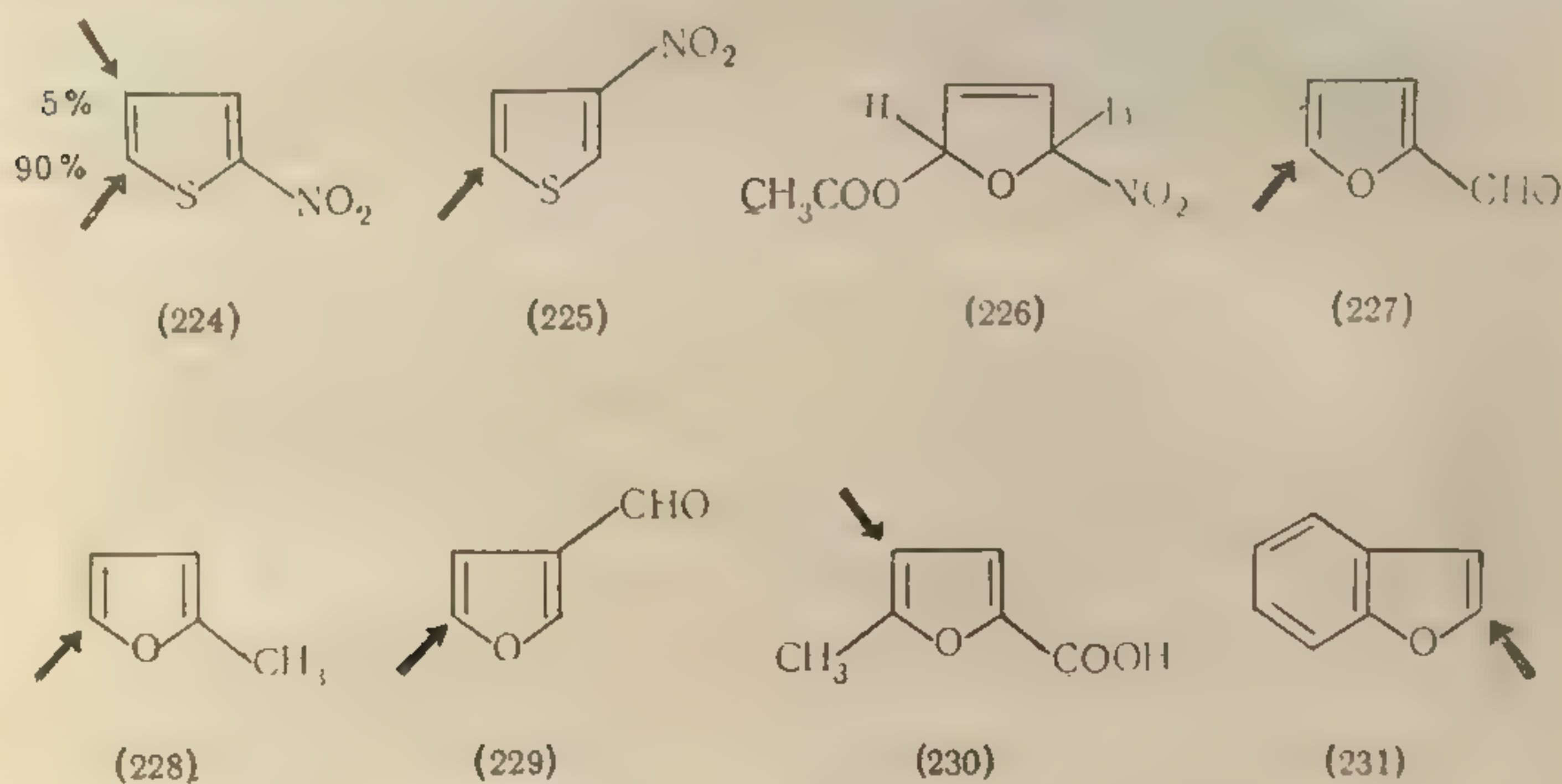


(228)

Нитров
дает 70—8
нитрование
(224, 225).
в количестве
HNO₃ —
ходом; 2-а
электроно
количеств
вание 1-ме
3-нитропр
зует проду

* Ролан

Ориентация. Пиррол, фуран и тиафен обычно замещаются исключительно в α -положении*; переходное состояние, ведущее к α -замещению (218), очевидно более устойчиво, чем переходное состояние, ведущее к β -замещению (219). Склонность к α -замещению выражена более резко; если α -положение свободно, то замещение обычно происходит независимо от влияния присутствующих заместителей. Исключение из этого правила составляют индол и тиафен, которые обычно замещаются в β -положении (220); здесь переходное состояние для α -положения связано с нарушением ароматичности бензольного ядра. Интересно, что бензофуран замещается в α -положении (220). Имеются и другие примеры замещения в β -положении (см. стр. 167). Пирроколин, как и следовало ожидать, замещается в пиррольном ядре (221). Если оба α -положения свободны или они заняты, но свободны оба β -положения, то замещение зависит от природы уже присутствующих заместителей (222, 223).



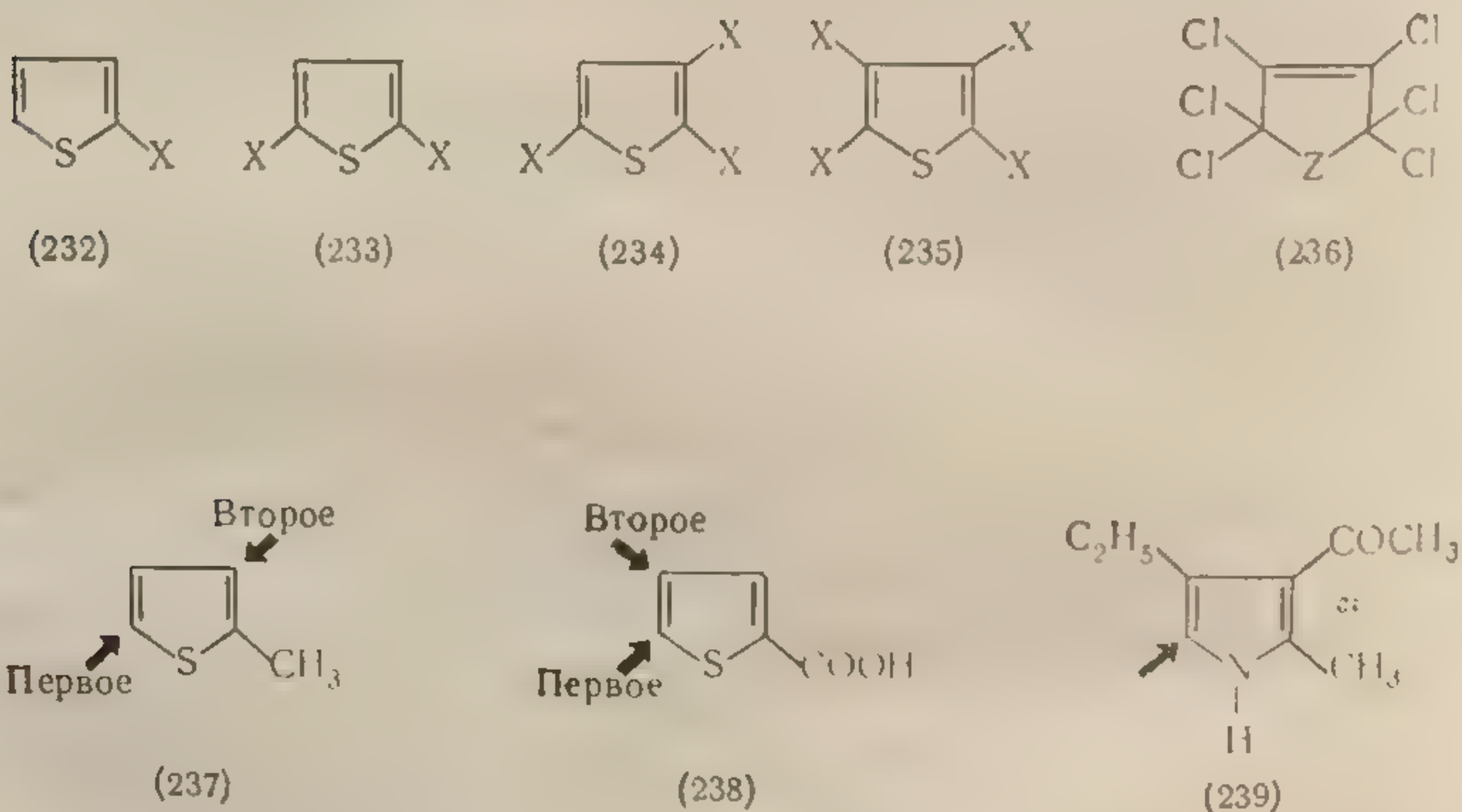
Нитрование. Тиафен с азотной кислотой в уксусной кислоте дает 70–85% 2-нитротиафена и 5% 3-нитротиафена; дальнейшее нитрование (смесью $\text{HNO}_3 - \text{H}_2\text{SO}_4$) происходит, как показано (224, 225). 2-Циантиофен и тиафен-2-сульфохлорид нитруются преимущественно в положении 4. Пиррол при действии ацетилнитрата [$\text{HNO}_3 - (\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$] превращается в 2-нитропиррол с низким выходом; 2-ацетил и 2-карбметоксипиррол, которые стабилизируются электроноакцепторными заместителями, дают смеси сравнимых количеств 4- и 5-нитропроизводных с лучшими выходами. Нитрование 1-метил и 1-фенилпирролов также приводит к смесям 2- и 3-нитропроизводных [2]. Фуран под действием ацетилнитрата образует продукт присоединения (226), который в пиридине превра-

* Родан и пиррол (в CH_3OH при -70°) образуют 3-роданпиррол [1].

щается в 2-нитрофуран. Нитрование замещенных фуранов (227—231) ацетилнитратом иллюстрирует правила ориентации; в некоторых случаях образуются промежуточные продукты присоединения (ср. 226).

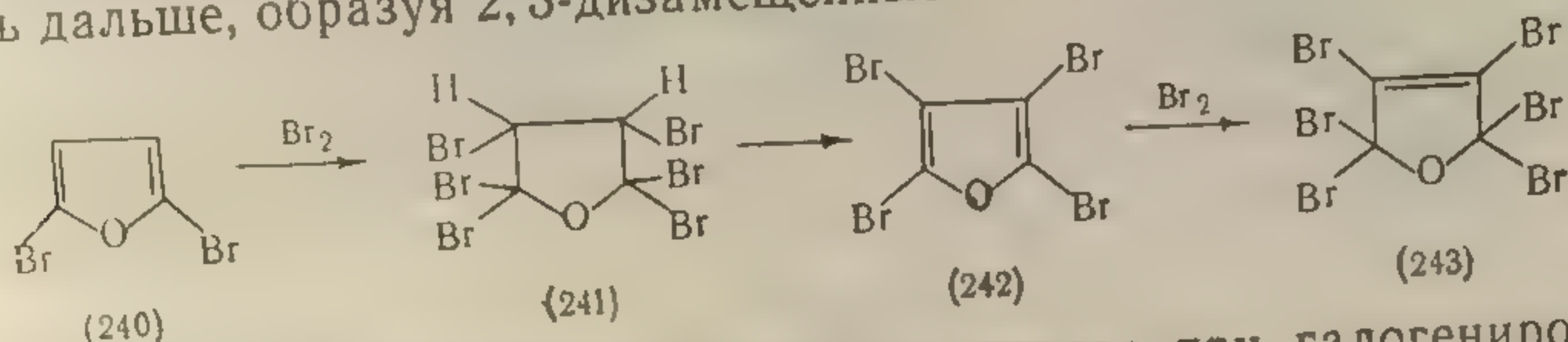
Сульфирование. Тиофен легко дает 2-сульфо кислоту при встряхивании с серной кислотой; таким образом бензол обычно очищают от тиофена. Пиррол и фуран осмоляются под действием серной кислоты (стр. 176), но пиридинсульфотриоксид (стр. 104) дает пиррол-, фуран- и тиофен-2-сульфо кислоты с очень хорошими выходами; индол, как сообщают, дает 1-, 2- и 3-сульфо кислоты в зависимости от температуры. Фуран может сульфироваться этим соединением до 2,5-дисульфокислоты.

Галогенирование. Хлор и бром реагируют с тиофеном, образуя последовательно соединения (232—235). Бромирование можно прерывать на промежуточных стадиях; хлорирование в более мягких условиях дает моно- (SOCl_2) или моно- и дихлорпроизводные (CH_3CONHCl). Во время хлорирования образуются также продукты присоединения; при продолжительном воздействии смеси Cl_2 и I_2 образуется соединение (236; $\text{Z} = \text{S}$). Иодирование смесью I_2 и H_2O дает только моно- и дзамещенные (232, 233). Замещенные соединения галогенируются обычно (например 237, 238), как показано.

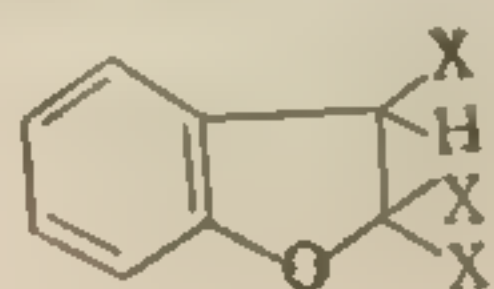


Хлорирование (SO_2Cl_2), бромирование (Br_2 в CH_3COOH) и иодирование ($\text{I}_2 - \text{KI}$) пиррола приводят к тетрагалогенопирролам. В замещенных пирролах обычно галогенируются все свободные положения. В ацетилированном пирроле ядро атакуется бромом легче, чем ацетильная группа [например, в соединении (239)].

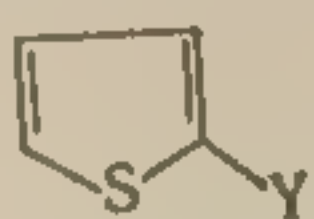
Продолжительное хлорирование (избыток SO_2Cl_2) пиррола приводит к соединению (236; $\text{Z} = \text{NH}$). Подобным образом легко галогенируются индолы; первоначальными продуктами реакции являются, вероятно, 3-замещенные соединения, которые могут реагировать дальше, образуя 2,3-дизамещенные.



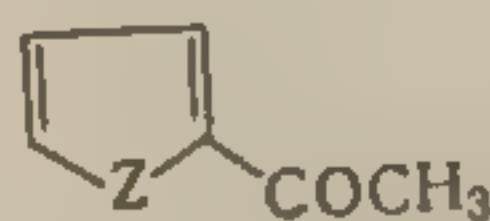
Фуран в большинстве случаев разлагается при галогенировании, но с бромом происходит последовательное превращение по схеме (240—243), что иллюстрирует пониженную aromaticность фурана. Производные фурана, стабилизированные электроноакцепторными группами, галогенируются более гладко; фуран-2-карбоновая кислота бромится последовательно в положения 5 и 4 (ср. 238), а фуран-3-карбоновая кислота — в положение 5. Бензофуран дает продукты присоединения (244) с хлором и бромом, но не с иодом. Продукт присоединения брома при нагревании или обработке спиртовым раствором едкого кали превращается соответственно в 2- и 3-бромбензофуран.



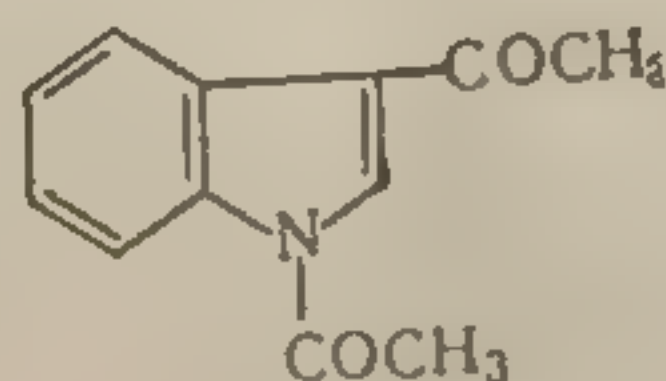
(244)



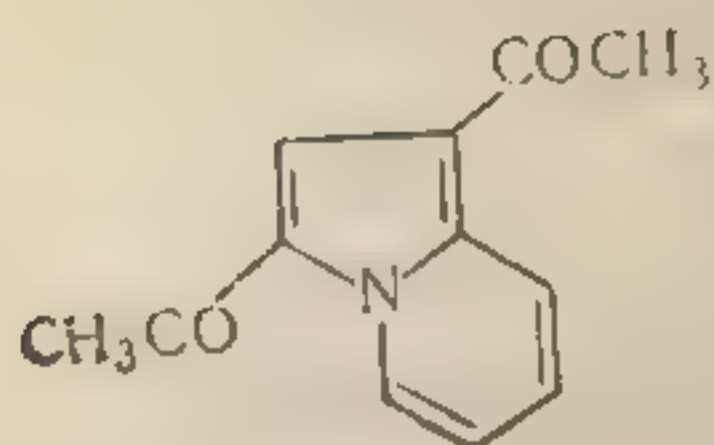
(245)



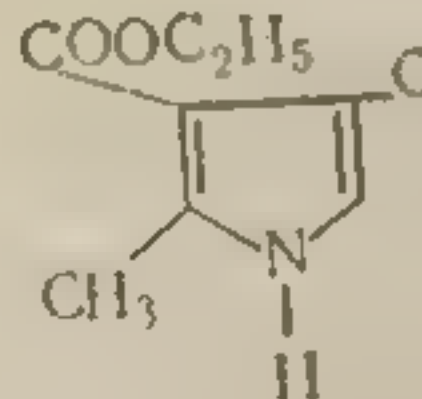
(246)



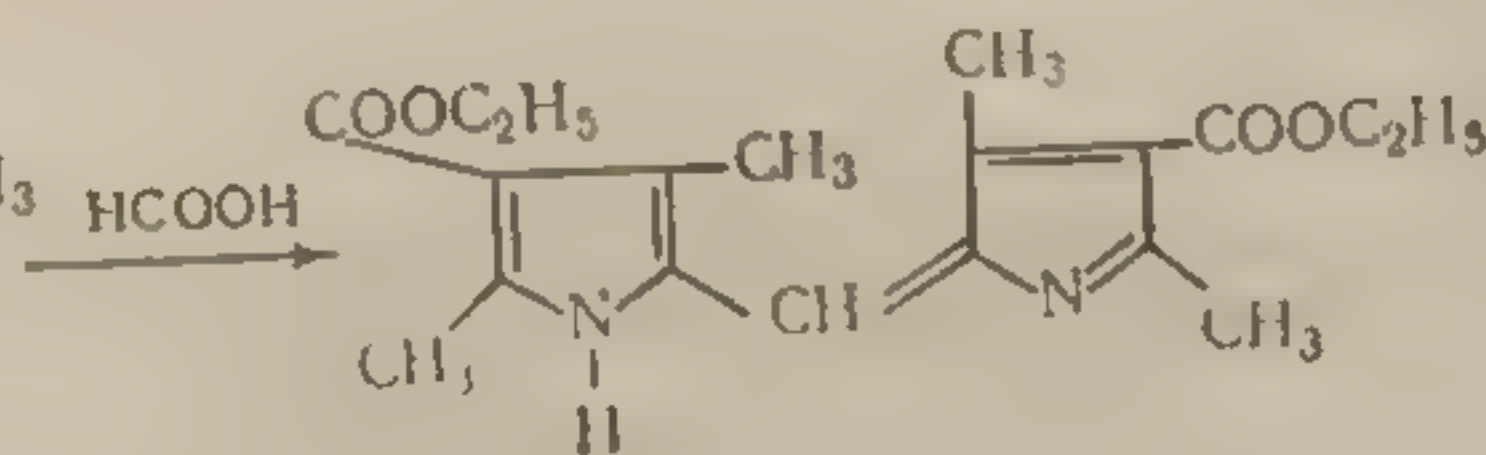
(247)



(248)



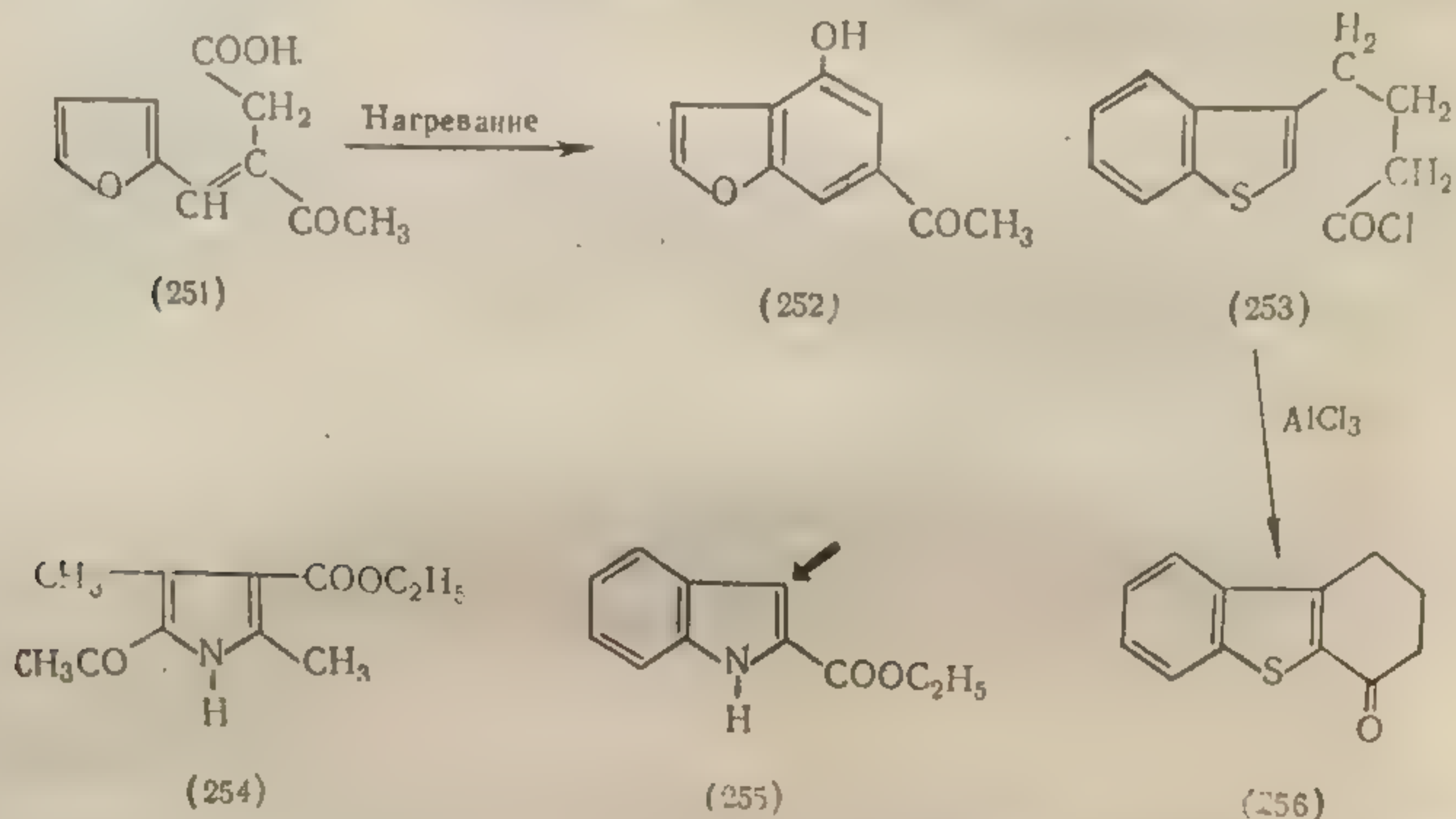
(249)



(250)

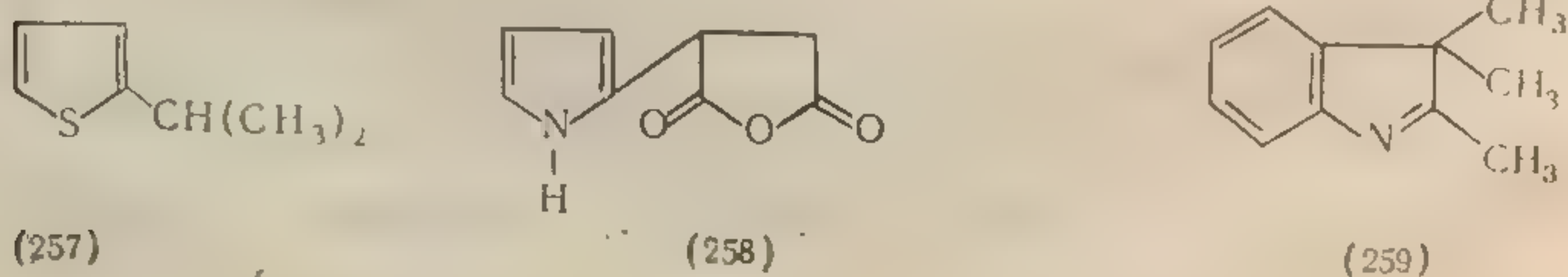
Ацилирование. Тиофен легко ацилируется в условиях реакции Фриделя — Крафта с применением мягких катализаторов (например, SnCl_4 , ZnCl_2). Хлористый ацетил, хлористый бензоил и янтарный ангидрид образуют соединения (245; $\text{Y} = \text{COCH}_3$, COC_6H_5 , $\text{COC}_4\text{H}_4\text{COOH}$). Производные тиофена, содержащие электроноакцепторные заместители, ацилируются с низким выходом; так, 2-ацетилтиофен [с ZnCl_2 — $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$] дает 2,5-диацетилтиофен с выходом 6%.

Фуран, пиррол и индол реагируют с уксусным ангидридом без катализатора, образуя кетоны (246) и (247). Пирроколин (62, стр. 153) [с $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O} - \text{CH}_3\text{COONa}$] дает последовательно 3-моно- и 1,3-диацетилзамещенные (248). Пирролы реагируют также с муравьиной кислотой, но образующийся альдегид немедленно присоединяет другую молекулу пиррола (см. стр. 171); так, соединение (249) дает (250). Условия, применяемые в превращениях $(251 \rightarrow 252)$ и $(253 \rightarrow 256)$, иллюстрируют большую активность фуранов по сравнению с тиофенами.



Пирролы и фураны вступают в реакции Гаттермана [примеры: (с $\text{HCl} - \text{HCN}$) фуран \rightarrow фурфурол, 2-метилиндол \rightarrow 2-метилиндол-3-альдегид] и синтез Губена — Гёша: [пример: этиловый эфир 2,4-диметилпиррол-3-карбоновой кислоты + $\text{CH}_3\text{CN} + \text{HCl} \rightarrow$ (254)]. Альдегиды можно получить реакцией тиофенов, фуранов и пирролов с N-метилформанилидом [примеры: (255) + $\text{C}_6\text{H}_5\text{NCH}_3\text{CHO} + \text{POCl}_3 \rightarrow$ соответствующий 3-карбоксальдегид; аналогичным образом тиофен \rightarrow 2-альдегид].

Алкилирование. Тиофены можно алкилировать олефинами в присутствии алюмосиликата, применяемого в качестве катализатора [пример: $\text{CH}_2 = \text{CHCH}_3 +$ тиофен \rightarrow (257)]. Алкилирование некоторыми спиртами в присутствии серной кислоты проходит успешно (пример: тиофен + $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OH} \rightarrow$ 2-бензилтиофен), но сопровождается в качестве побочной реакции сульфированием тиофена.

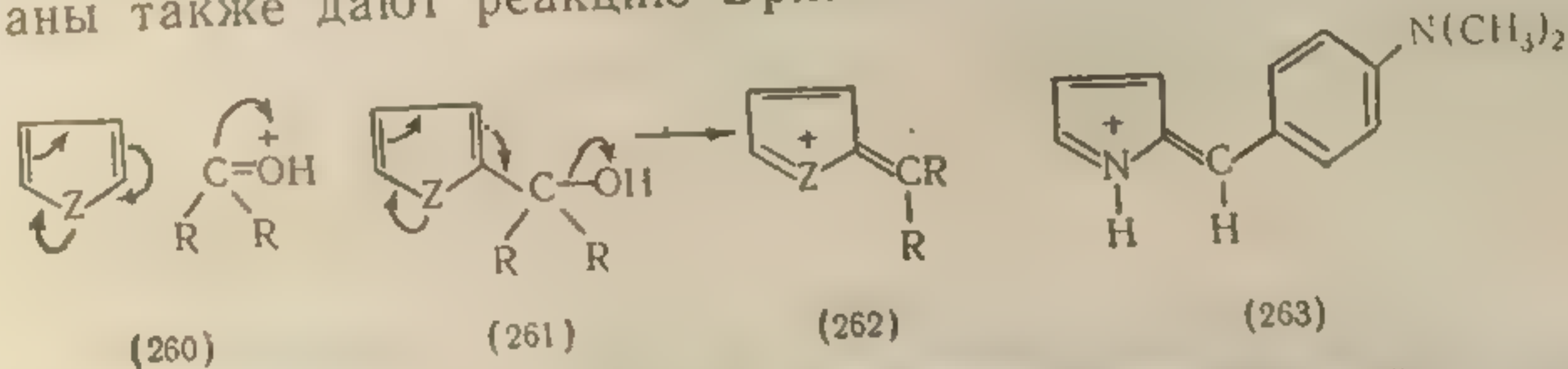


Пиррол алкилируется при нагревании с малеиновым ангидридом, образуя соединение (258) (см. стр. 179). Индолы алкилируются алкилгалогенидами в положении 3 [пример: с CH_3I 2-метилиндол \rightarrow (259), 100°]; образующиеся индоленины часто без выделения вводят в дальнейшие реакции (см. стр. 207) *.

Этиловый эфир 2-фуранкарбоновой кислоты алкилируется алкилгалогенидами в присутствии хлористого алюминия в положении 5. Алкильные группы могут изомеризоваться; так, все пропили и бутилгалогениды дают соответственно изопропил и *трет*-бутилпроизводные. Производные фурана, не стабилизированные влиянием электроноакцепторных групп, разрушаются под действием хлористого алюминия.

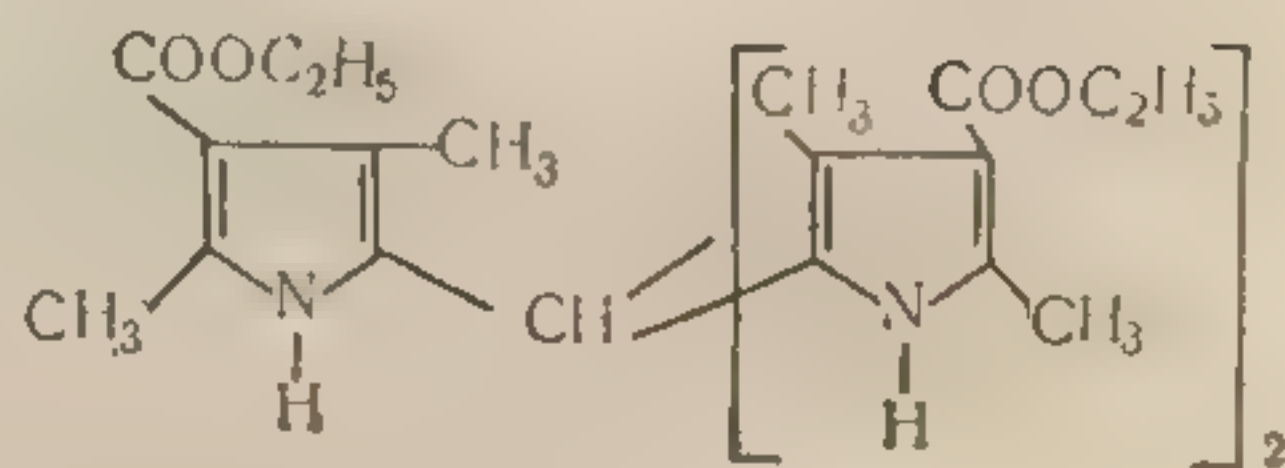
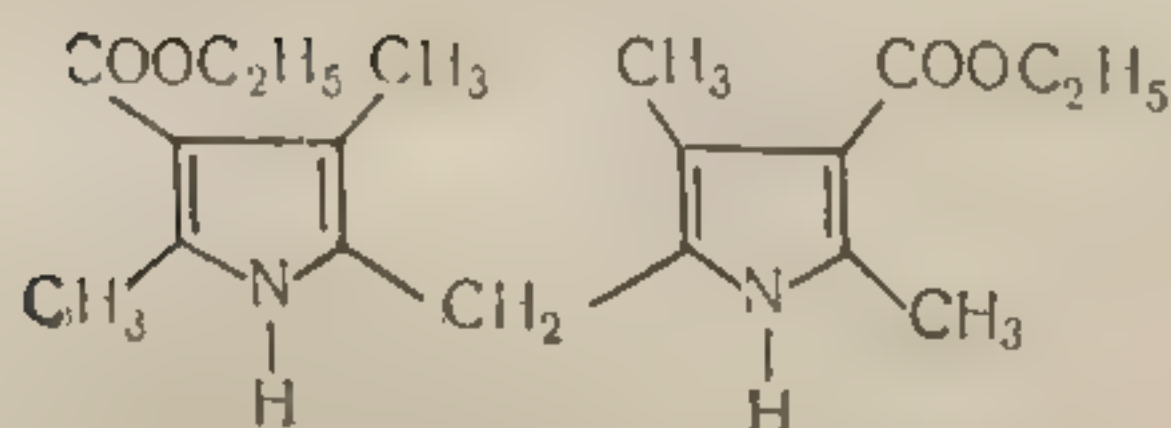
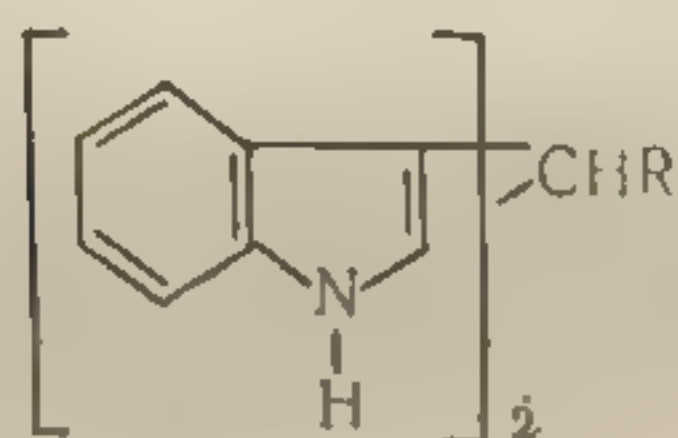
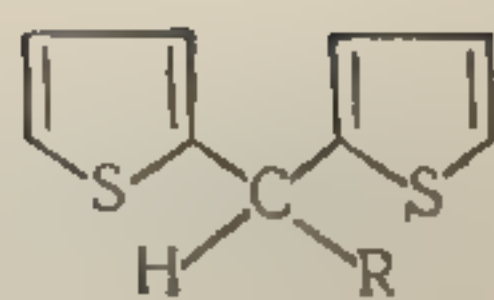
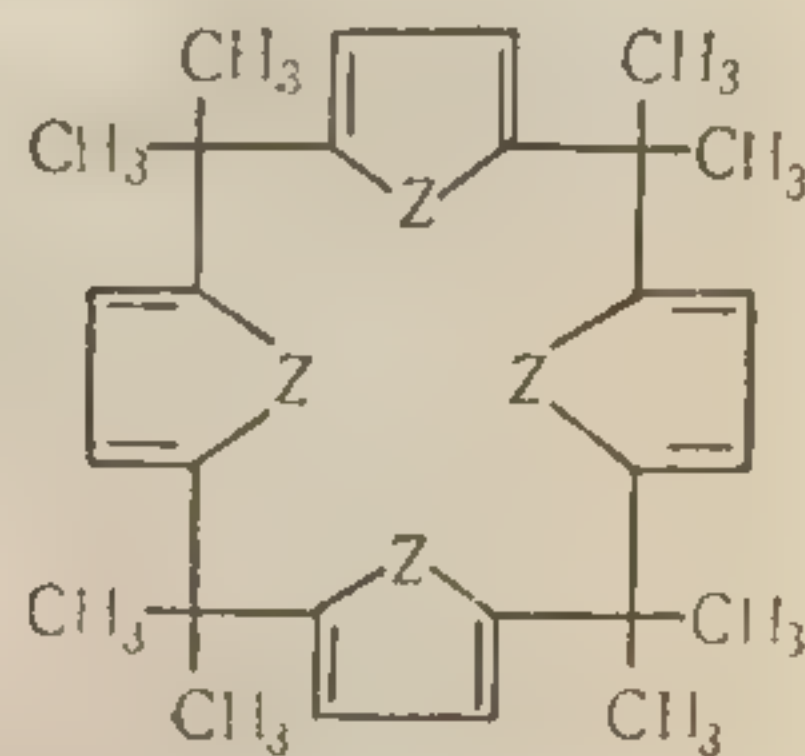
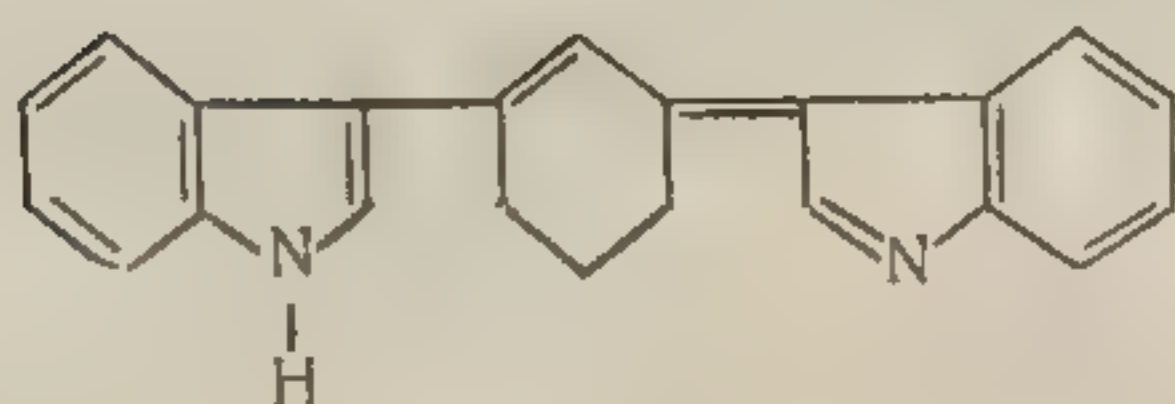
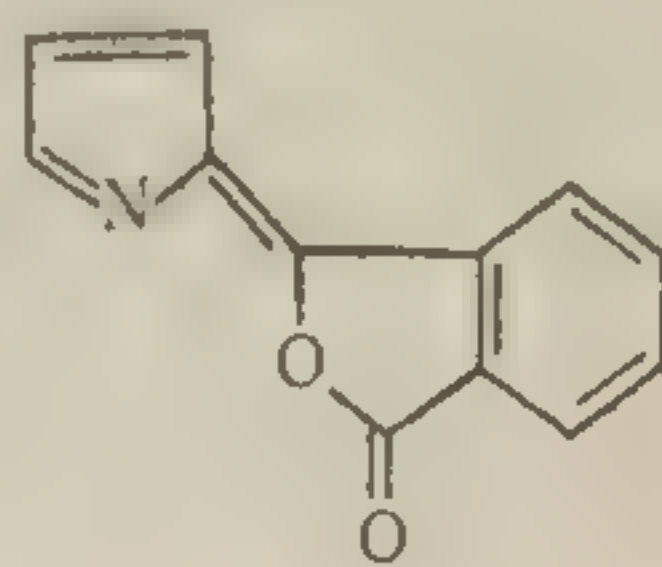
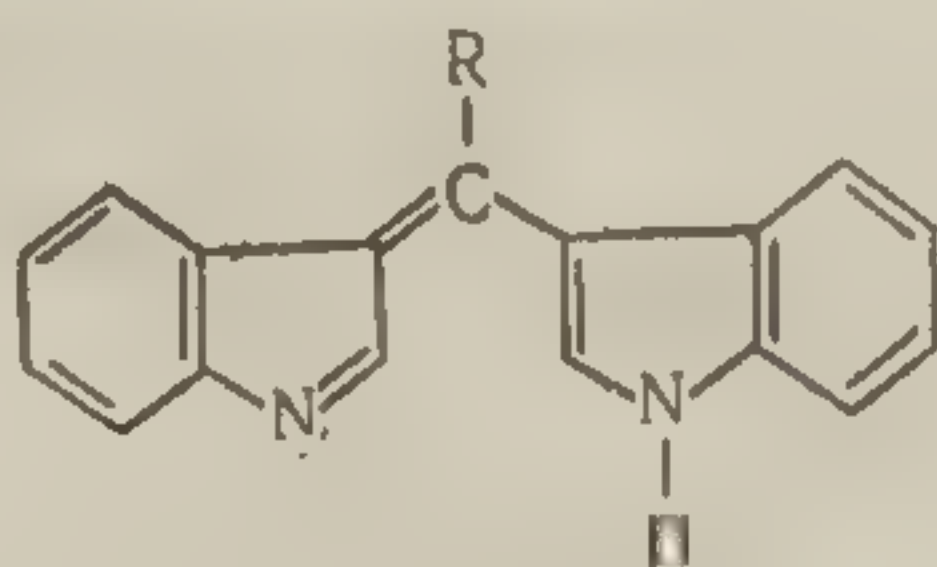
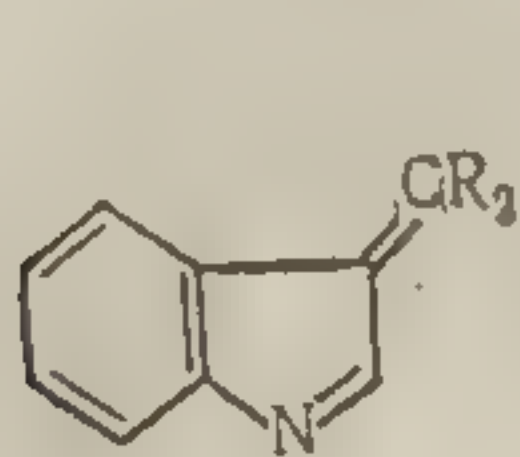
Реакции с альдегидами и кетонами. Тиофены, пирролы и фураны реагируют в присутствии кислот с альдегидами и кетонами (260), при этом образуются карбинолы (261). Обычно эти спирты не могут быть выделены, так как их гидроксильная группа легко отщепляется, и образуется катион (262) (см. стр. 190), который может быть конечным продуктом или вступать в дальнейшие реакции.

Если катион (262) стабилизирован за счет сопряжения связей, то он является конечным продуктом; так, *n*-диметиламинобензальдегид — реактив Эрлиха на пиррол — в присутствии соляной кислоты дает ярко окрашенные вещества типа (263). Как и следовало ожидать, пирролы реагируют преимущественно в α -положении, а индолы — в β -положении (см. стр. 166), но если эти положения заняты, то реакция может идти в других направлениях. Некоторые фураны также дают реакцию Эрлиха.



У производных пиррола, не имеющих заместителей у атома азота, ион (262; $\text{Z} = \text{NH}$) может отщеплять протон, превращаясь в пиррометены (стр. 250, стр. 169) и индоленины [пример: индол с $(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{CO}$ или $\text{C}_6\text{H}_5\text{CHO}$ в $\text{HCl} - \text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ образует соединения типа (264)]. Фталевый ангидрид взаимодействует с пирролами с образованием пирроленфталидов (пример: 266). Образование розиндолов (266) [например, индол с муравьиной кислотой или хлористым бензоилом превращается в соединение (265; $\text{R} = \text{H}$, C_6H_5)] включает образование кетонов и последующую реакцию их со второй молекулой индола (ср. обсуждение на стр. 169); подоб-

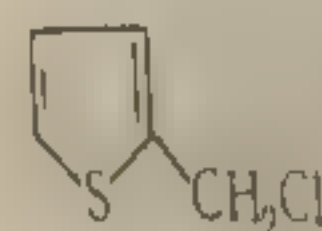
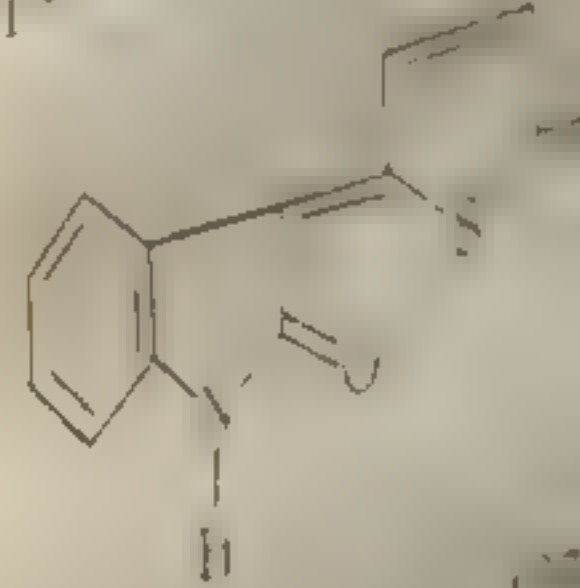
* В щелочной среде идет алкилирование пирролов и индолов по NH -группе. — Прим. ред.



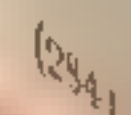
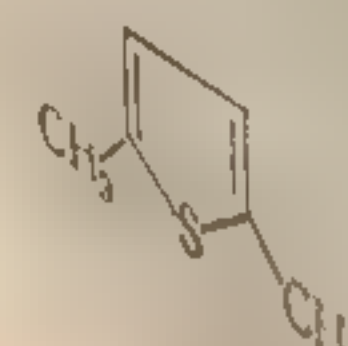
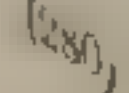
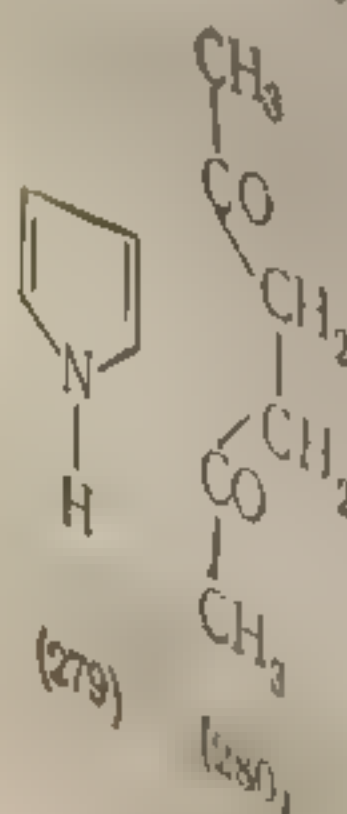
ные структуры образуются из индола и некоторых β -дикетоннов [п р и м е р: циклогександион-1,3 \rightarrow (267)].

Ион (262), действующий как электрофильный агент, может также реагировать с другой молекулой гетероциклического соединения; например, тиофен с бензальдегидом или хлоралем образует (268; R = C₆H₅, CCl₃), пиррол и фуран [3], которые более реакционноспособны, с ацетоном дают (270; Z = NH, O). Пирролы, которые имеют только одно свободное положение, реагируют, подобно тиофену [примеры: CH₂O + 2 моля соединения (249) → (271); (250) + (249) → (272)]. Индолы помимо соединений типа (264) дают вещества типа (269).

Более редко ионы типа (262) образуют димерные продукты (возможно, путем отщепления протона); так, тнофены, имеющие два свободных α -положения или свободные соседние α - и β -поло-

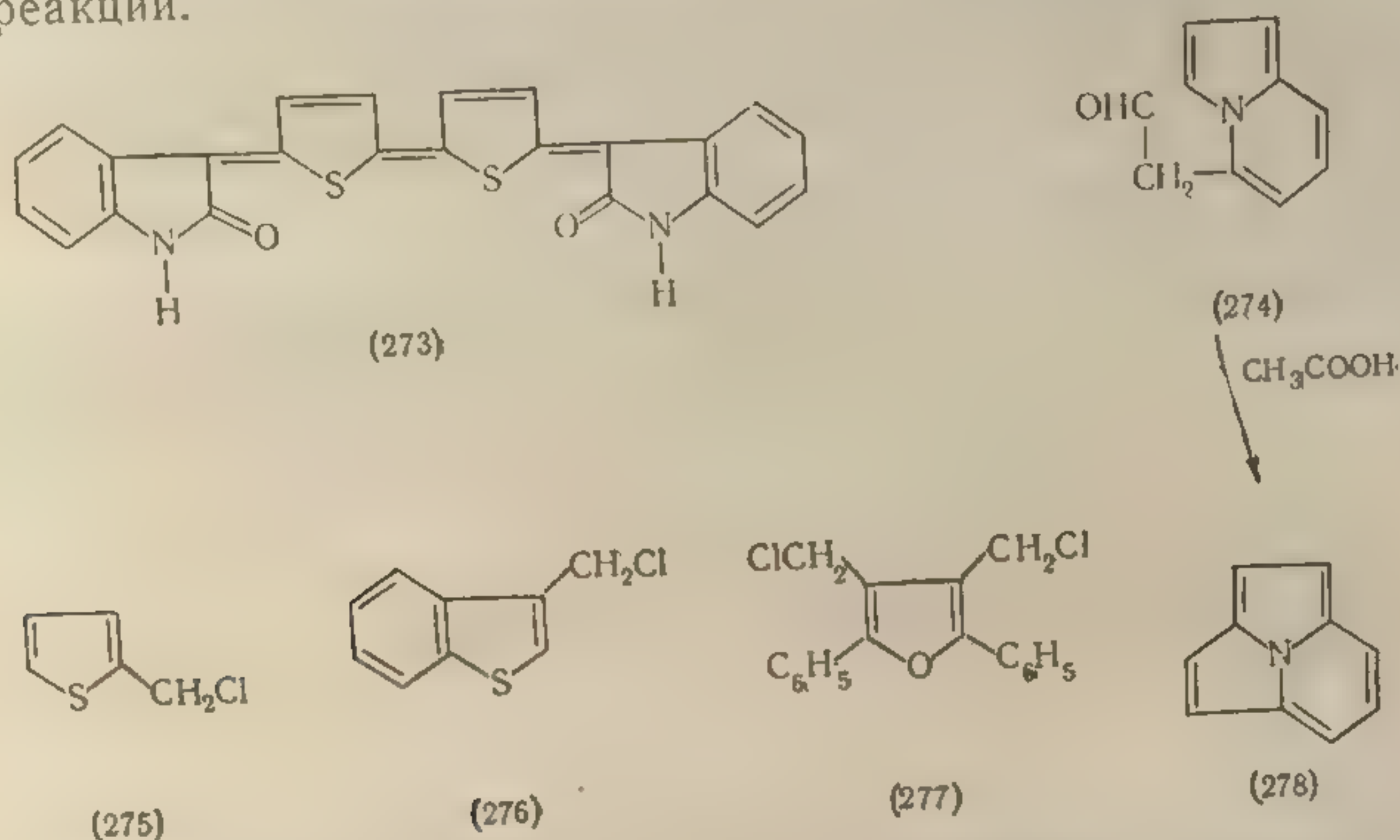


Хлорметилирование соляной кислоты; образуется спирт типное производное. Та образует (276). Фу 2,5-дифенилфурана, по-видимому, не вст

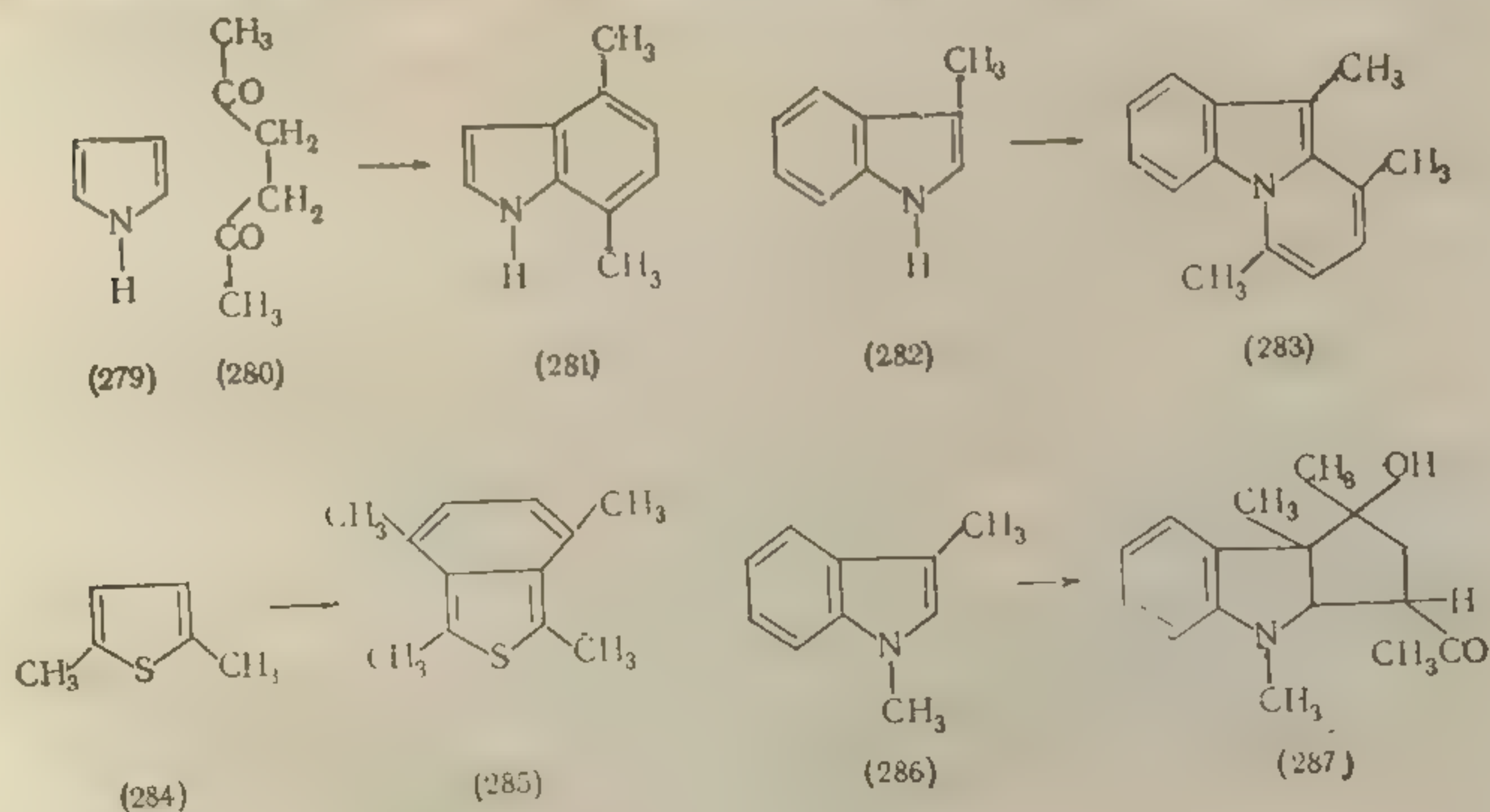


жения, превращаются в индофенины (пример: 273) при взаимодействии с изатином (43), бензилом или фенантренином под действием серной кислоты; аналогичным образом могут реагировать с изатином пирролы.

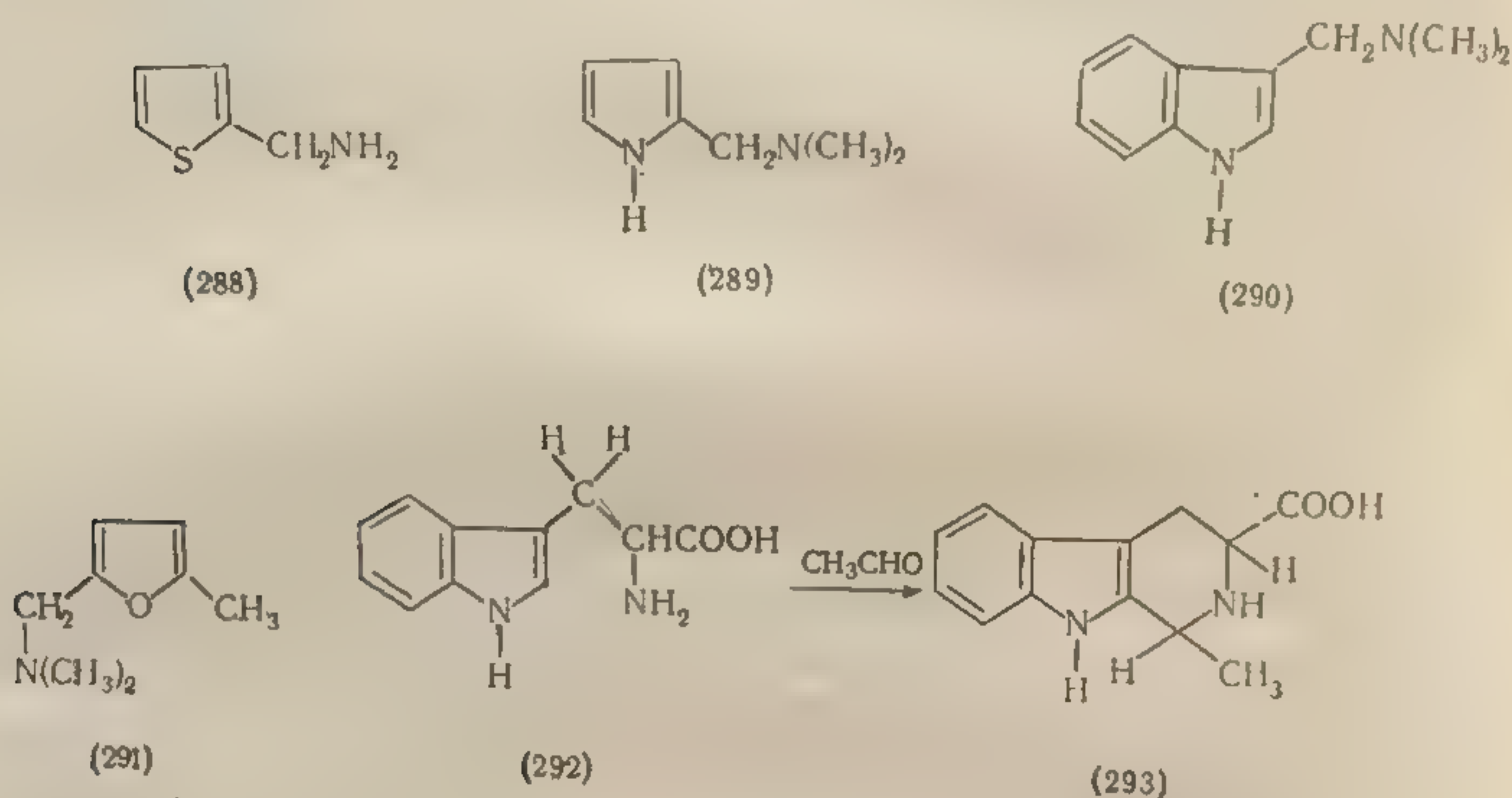
Превращение соединения (274) в (278) [4] показывает другой тип реакций.



Хлорметилирование осуществляется действием формальдегида и соляной кислоты; вначале в качестве промежуточного продукта образуется спирт типа (261), который превращается в хлорметильное производное. Так, тиофен дает соединение (275), а тионафтен образует (276). Фуран при такой обработке разрушается, но из 2,5-дифенилфурана, например, получено вещество (277). Пирролы, по-видимому, не вступают в реакцию хлорметилирования.



γ -Дикетоны могут реагировать с двумя соседними положениями ядра. Производные пиррола, незамещенные в положении 2, 3, таким путем превращаются в индолы [пример: (279) + (280) + $\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \rightarrow (281)$]; другие пирролы, незамещенные в положении 1, 2, дают пирроколины [пример: (282) + (280) + $\text{HCl} + \text{C}_2\text{H}_5\text{OH} \rightarrow (283)$]. 2,5-Диметилтиофен образует 3,4-бензотиофен [(284) + (280) + $\text{HF} \rightarrow (285)$]. Некоторые реакции этого типа протекают и в том случае, когда в ядре нет двух свободных положений [пример: (286) + (280) + $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH} + \text{HCl} \rightarrow (287)$].



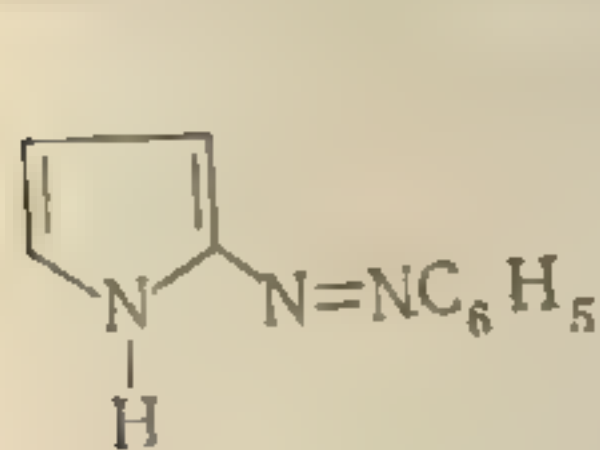
Реакция Манниха. Реакции этого типа обычно протекают легко [например, с $\text{NH}_3 + \text{CH}_2\text{O}$ тиофен дает соединение (288); с $\text{NH}(\text{CH}_3)_2 + \text{CH}_2\text{O}$ пиррол образует соединение (289); индол \rightarrow (290); 2-метилфуран \rightarrow (281)]. Тетрагидрокарболины синтезируются путем внутримолекулярной реакции Манниха (пример: $292 \rightarrow 293$), которая, как полагают, аналогична их биосинтезу. Эти реакции, вероятно, включают образование иона $\text{CH}_2 = \text{NR}_2$ из формальдегида и амина, который реагирует с гетероциклическим соединением таким образом, как указано на схеме (260).

Ионы диазония. Ионы диазония в результате сочетания с пирролами и индолами образуют соединения типа (294). Замещение может происходить непосредственно с образованием нейтральной молекулы [5] или с первоначальным образованием конъюгированного основания (см. стр. 179) [6].

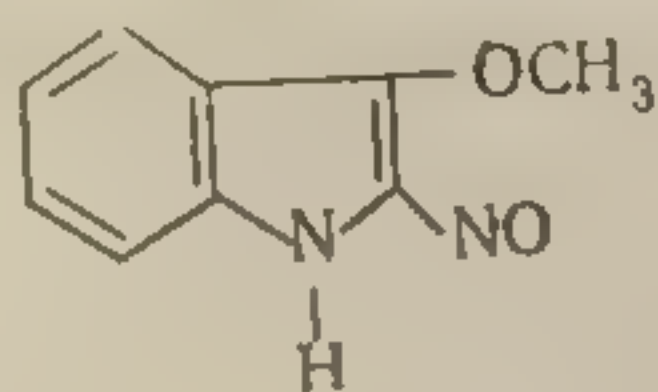
Нитрозирование. Нитрозирование ($\text{NaNO}_2 - \text{CH}_3\text{COOH}$) некоторых пирролов проходит успешно; например, 3-метоксиндол превращается в соединение (295), пирроколины дают соединения (296).

Алкилпирролы при
[пример: 2,4-димет
атомы пиррольного к
карбазоле, то нитрози
Меркурирование.
всех свободных поло
(ср. бензол дает мон

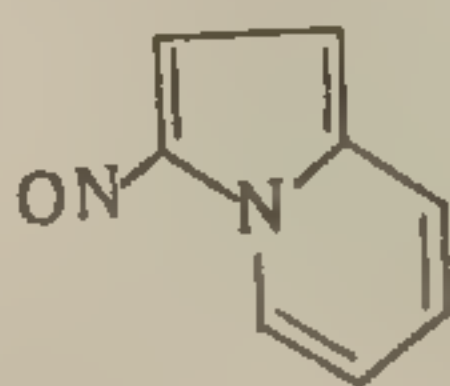
Основные гетеро
типа (298); даж
местами, полнос
2,5-фурандикарбон
карбонатов кисте
торое при нагреван
м внутримолеку
Хлорная ртуть яв
реакции с бензолом
и фураном бо́льшей ча
всех с Меркуриров
Реакции с кислот
по схеме (301).



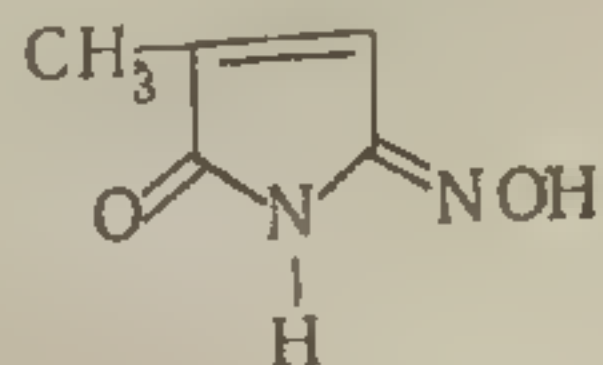
(294)



(295)



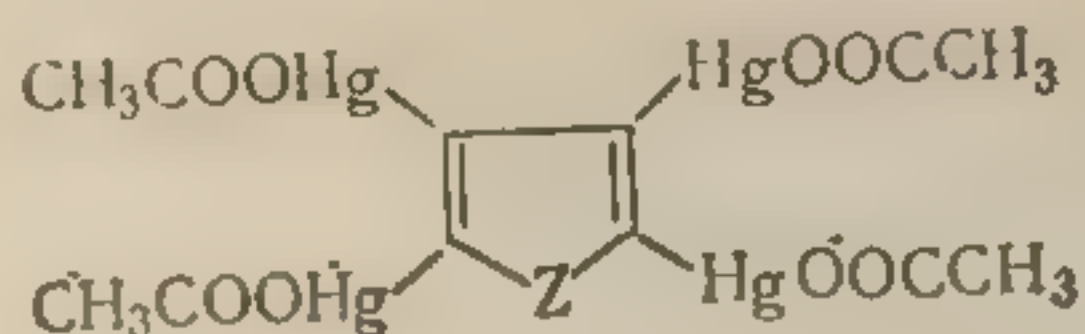
(296)



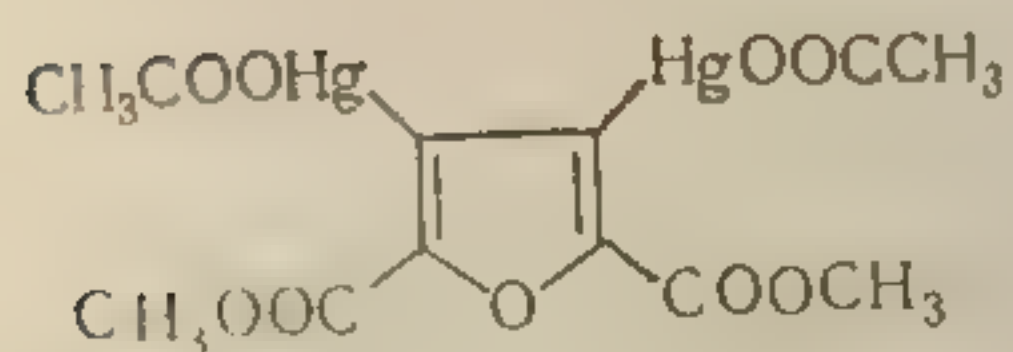
(297)

Алкилпирролы при попытках нитрозирования часто окисляются [пример: 2,4-диметилпиррол \rightarrow (297)]. Если же все углеродные атомы пиррольного кольца замещены, как в 2,3-диметилиндоле и карбазоле, то нитрозирование происходит без осложнений.

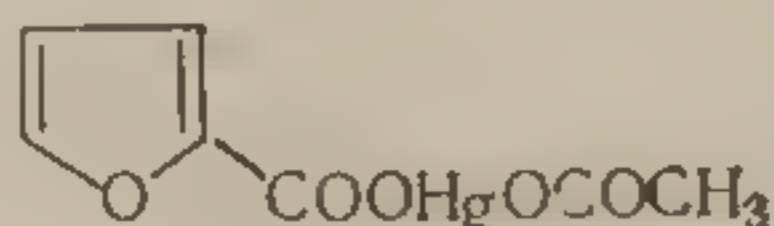
Меркурирование. Ацетат ртути имеет склонность к замещению всех свободных положений в ядре производных тиафена и фурана (ср. бензол дает моно- и *p*-диацетоксимеркурбензол).



(298)



(299)



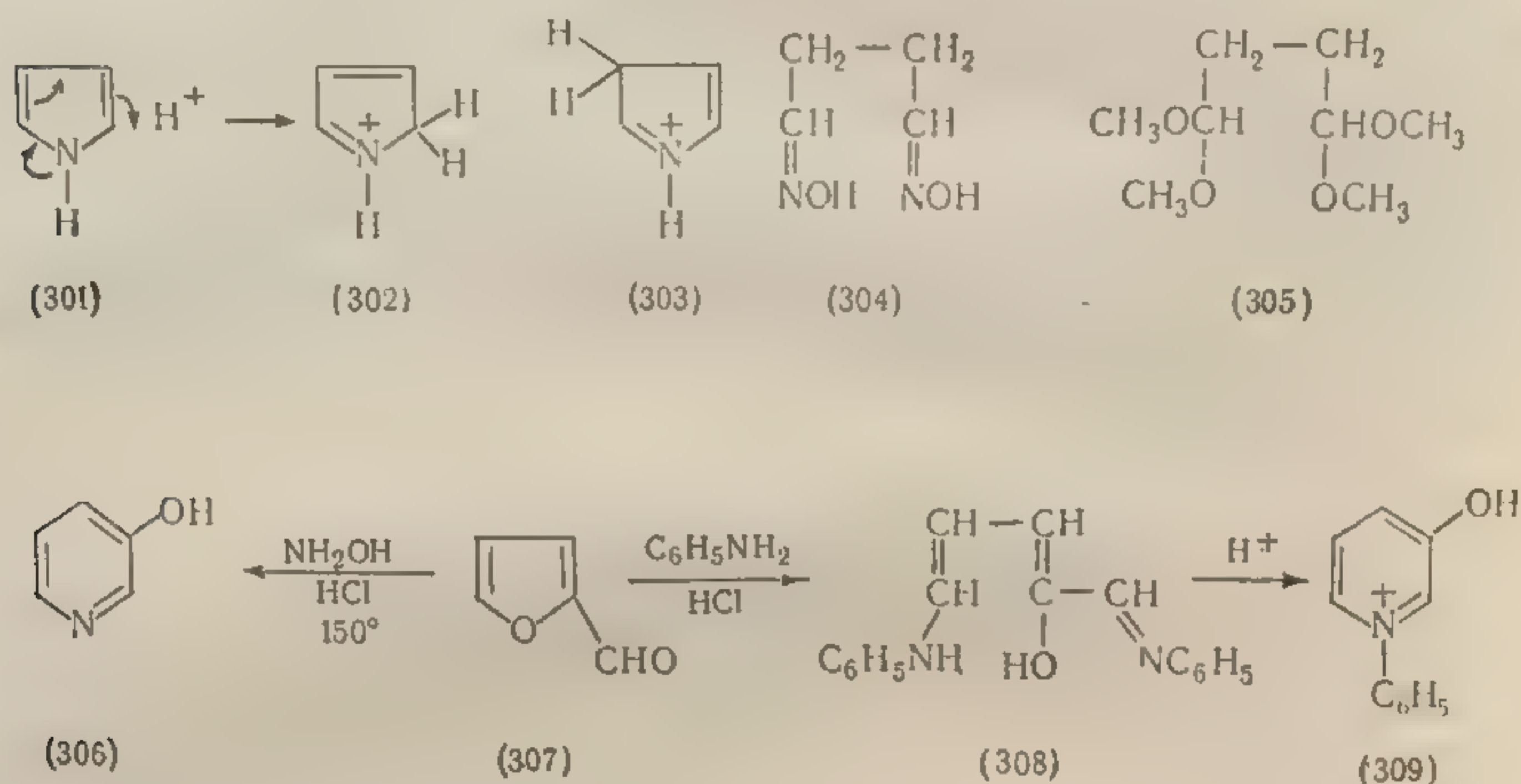
(300)

Основные гетероциклы образуют при меркурировании соединения типа (298); даже вещества, содержащие дезактивирующие заместители, полностью меркурируются; так диметилловый эфир 2,5-фурандикарбоновой кислоты дает соединение (299). 2-Фуранкарбоновая кислота реагирует с образованием вещества (300), которое при нагревании дает 3-ацетоксимеркурфуран, вероятно, путем внутримолекулярной перегруппировки.

Хлорная ртуть является более мягким реагентом (ср. отсутствие реакции с бензолом), который образует с производными тиафена и фурана большей частью 2-моно- и 2,5-димеркурхлоридные производные. Меркурирование пиррола мало изучено.

Реакции с кислотами. Пирролы взаимодействуют с кислотами по схеме (301), образуя неустойчивые соли катионов типа (302)

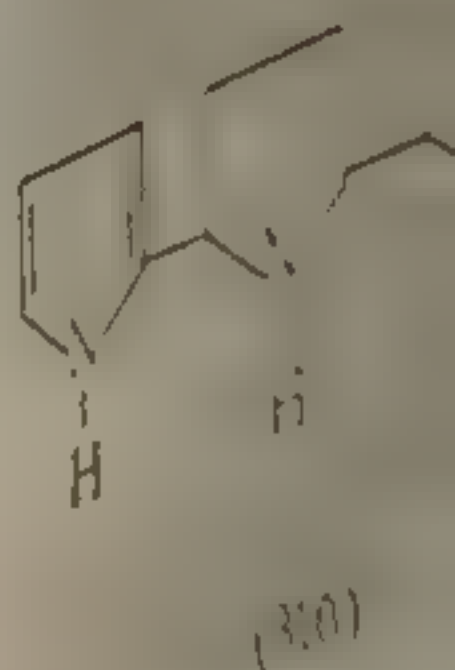
или (303) [7]. Тиофены и фураны образуют аналогичные ионы, которые являются промежуточными продуктами реакции. Отщепление протона изменяет исходное соединение. Например, атомы водорода, находящиеся в положениях 2 и 3 индола, легко обмениваются на дейтерий в кислой среде. Водородный атом, который находится в положении 1, обменивается только в нейтральной среде, по-видимому, через анион (см. стр. 179).



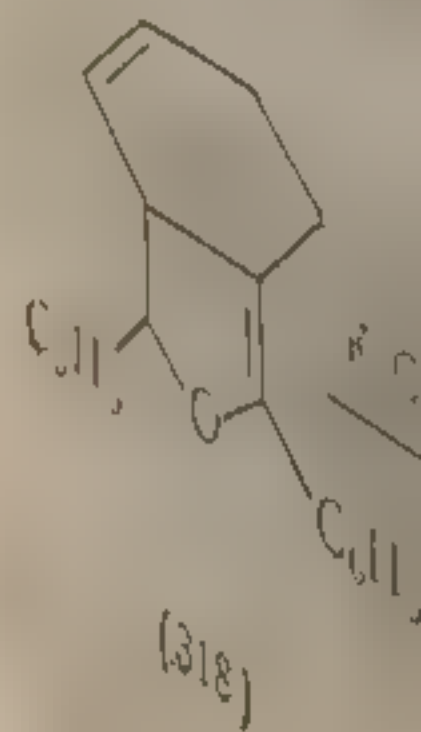
Присоединение протона (ср. 301 → 302, 303) позволяет впоследствии легко воздействовать нуклеофильными агентами на пиррол и фуран; в этих реакциях, по-видимому, образуются катионы типа (303). Так, пиррол с гидросиламином дает сукциндальдоксим (304); фуран с раствором соляной кислоты в метаноле образует ацеталь (305); фурфурол может давать производные пиридина, как показано на схеме [(307 → 306, 309); промежуточный продукт реакции (308) может быть выделен]; 2,5-диметилфуран (с $\text{H}_2\text{SO}_4 - \text{H}_2\text{O} - \text{CH}_3\text{COOH}$) превращается в ацетонилацетон.

Присоединение протона вызывает также полимеризацию; пиррол дает тример (310) и полимерный «красный пиррол», индол образует димер (311; $\text{Y} = 3$ -индолил) и тример (312; $\text{Y} = 3$ -индолил), соответствующие продуктам альдольной конденсации и реакции Кновенагеля соединения (313) с другими молекулами индола [8, 9]. Фураны образуют смолы за счет далеко идущей полимеризации, инициируемой кислотами. Тиофен под действием фосфорной кислоты образует тример, для которого была предложена формула (314).

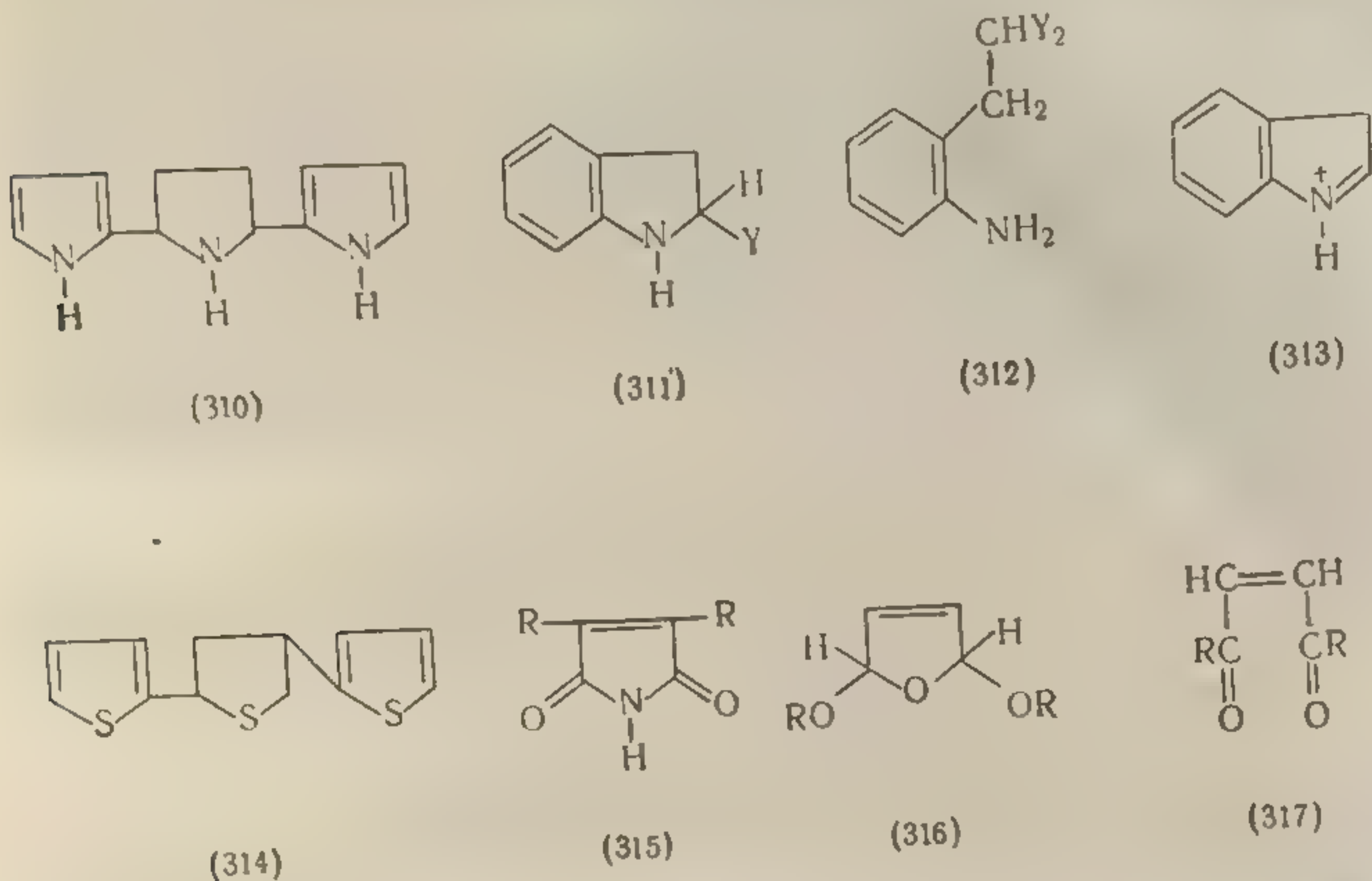
Индолы и карбазолы дают красные пикраты, представляющие собой комплексы, подобные тем, которые образуют нафталин и другие углеводороды.



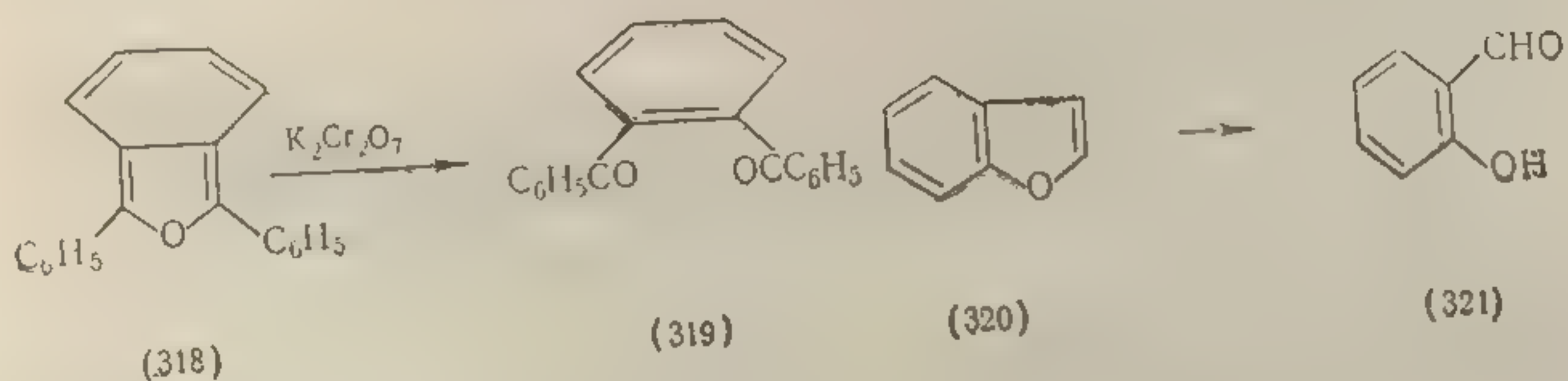
Окисление. Многие из этих производных п...
 шаются в мале...
 ложении 2 или...
 и т. д.) образу...
 состава. Окисл...
 товом растворе...
 2,5-Диарилфур...
 фураны путем...
 нения типа (31...
 над фурановог...
 глиоксаль и хл...



3,4-Бензопи...
 окис. ению (п...
 (320) получен

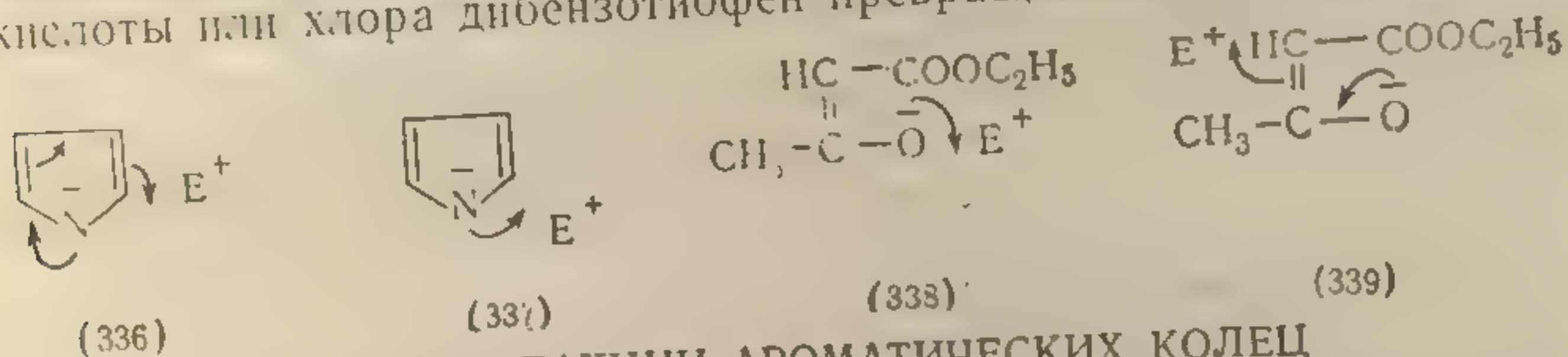


Окисление. Производные пиррола и фурана легко окисляются; многие из этих соединений разлагаются при хранении на воздухе. Производные пиррола при окислении хромовой кислотой превращаются в маленимиды (315) с потерей одного заместителя в положении 2 или 5; под действием других окислителей (H_2O_2 , O_3 и т. д.) образуется «черный пиррол» — полимер неопределенного состава. Окисление фурана бромом или электрохимически в спиртовом растворе приводит к 2,5-диалкокси-2,5-дигидрофурану (316). 2,5-Днарилфураны под действием азотной кислоты, а 2,5-диалкилфураны путем фотохимического окисления превращаются в соединения типа (317); другие окислители часто вызывают полный распад фуранового ядра. Сам фуран может быть окислен озоном в глиоксаль и хлоратом натрия — в фумаровую кислоту.



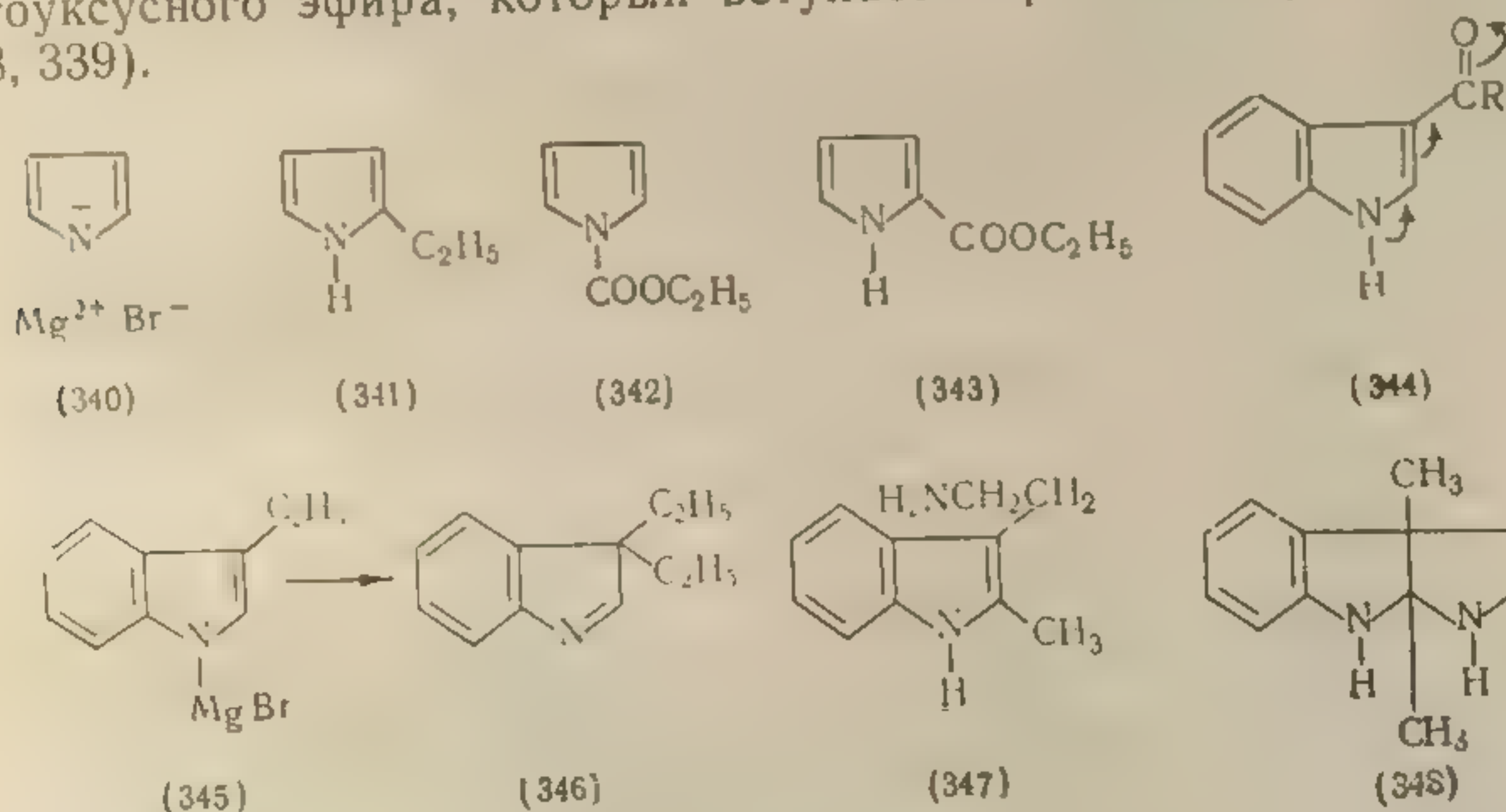
3,4-Бензопирролы и 3,4-бензофураны очень чувствительны к окислению (пример: 318 \rightarrow 319). При озonoлизе бензофурана (320) получен салициловый альдегид (321).

Производные тиофена достаточно устойчивы к окислению воздухом и многими окислителями в растворе. Озон действует на $C=C$ -связи; например, тионафтен (37; $Z = S$, стр. 150) превращается в *o*-меркаптобензальдегид (332). Перекись водорода и надкислоты (надуксусная и надбензойная) действуют на атом серы: производные тиофена дают соединение (333; ср. стр. 208), но замещенные тиофены с фенильными или метильными группами или атомами брома, а также тионафтен и дибензотиофены образуют устойчивые сульфоны (например, 334, 335). Под действием азотной кислоты или хлора дибензотиофен превращается в сульфоксид.



ДРУГИЕ РЕАКЦИИ АРОМАТИЧЕСКИХ КОЛЕЦ

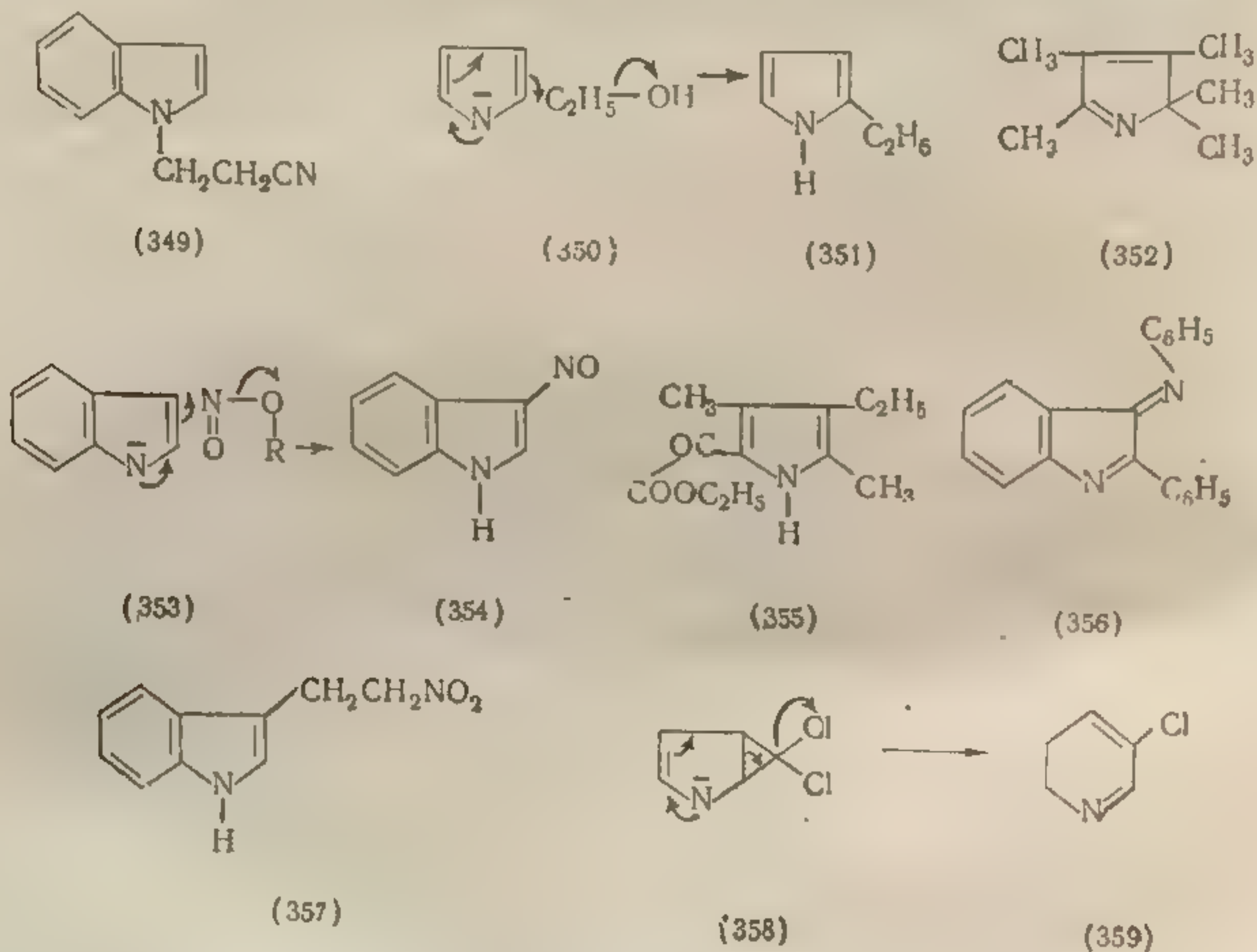
Реакции с отщеплением протона в пирролах. Как рассматривалось на стр. 164, группа NH в пирролах — значительно менее основная, чем во вторичных аминах, и соответственно более кислотная. Пиррол ведет себя как слабая кислота примерно той же силы, как ацетилен. Образующийся ион чрезвычайно легко реагирует даже со слабыми электрофильными агентами по углероду (336) или по азоту (337) [10]. Их поведение подобно поведению аниона ацетоуксусного эфира, который вступает в реакции другого типа (338, 339).



Производные пиррола и индола, как соединения с активными атомами водорода, реагируют с магниорганическими соединениями с образованием углеводородов и нового реактива Гриньяра, построенного большей частью по ионному типу (340). Пирролил- и индолилмагнигалогеиды вступают во многие обычные реакции Гриньяра, давая 1- или 2-замещенные пирролы (ср. 336, 337), либо

соответственно 1- или 3-замещенные индолы (см. обсуждение на стр. 167); часто образуются смеси, состав которых может изменяться в зависимости от растворителя, температуры или реагента. Пирролилмагнибромид (340) с алкилгалогенидами образует 2-алкилпирролы (например, 341), а с хлоругольным эфиром дает смесь соединений (342) и (343). Индолилмагнибромид с двуокисью углерода дает смеси 1- и 3-карбоновых кислот, а с эфирами и хлорангидридами кислот получают смеси 1- и 3-ацелиндов. Кетоны и эфиры обычно вступают в дальнейшее взаимодействие с реактивами Гриньяра, но в этом случае образующиеся кетоны и эфиры (например, 344), а также сами магниорганические соединения стабилизированы за счет сопряжения. Реактивы Гриньяра, полученные из 3-замещенных индолов, реагируют с алкилгалогенидами с образованием индоленинов [пример: (345) + $C_2H_5I \rightarrow$ (346)]; реактив Гриньяра из соединения (347) с нодистым метилом дает индоленин, по двойной связи которого затем присоединяется аминогруппа боковой цепи (348).

Пирролы могут быть переведены в соли щелочных металлов (амид натрия в аммиаке, едкое кали при 130° или металлический калий; едкий натр дает низкий выход), ацилирование и алкилирование которых приводит главным образом к 1-замещенным.

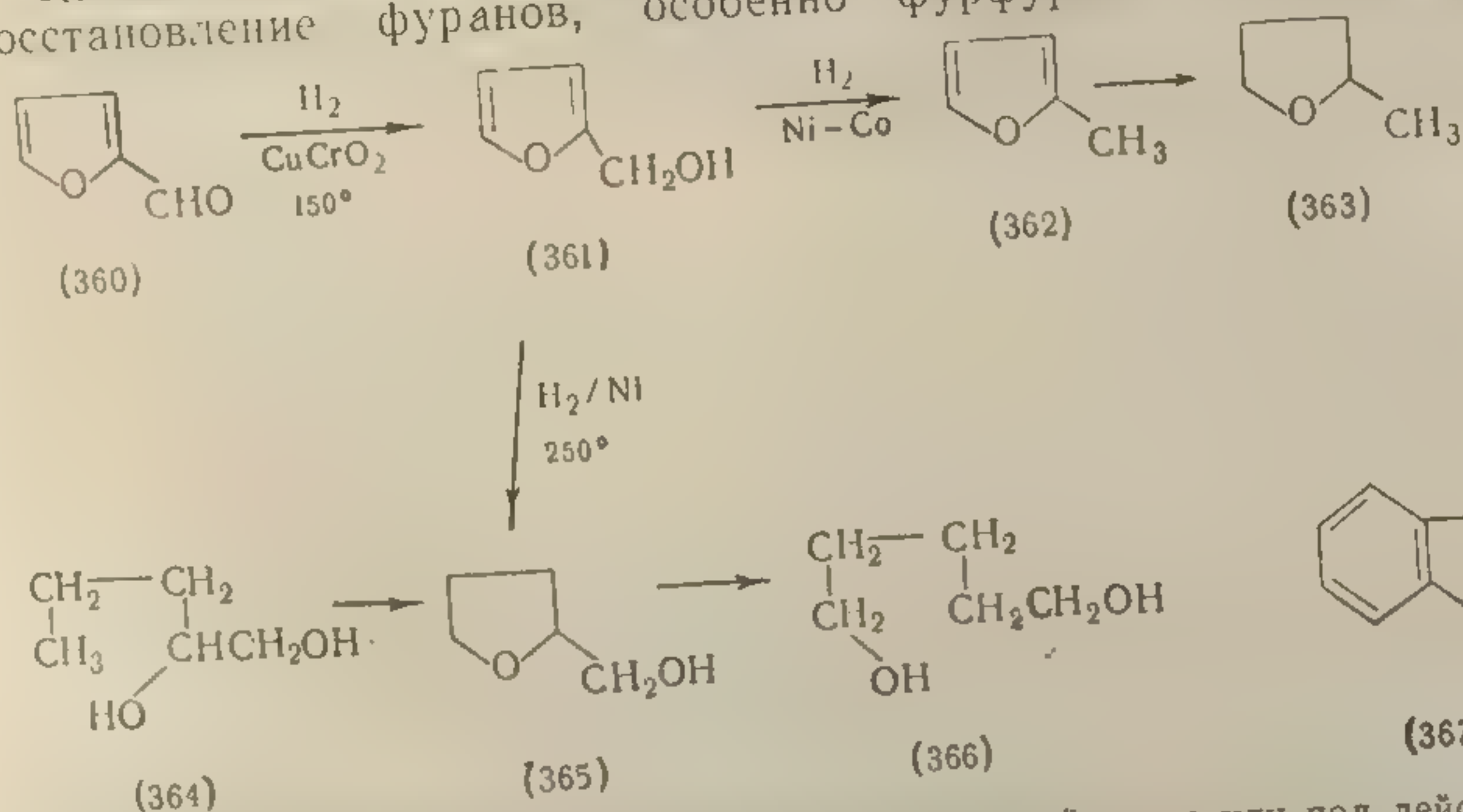


Многие другие реакции протекают в условиях только частичного перехода в анионы. В некоторых случаях образуются 1-заме-

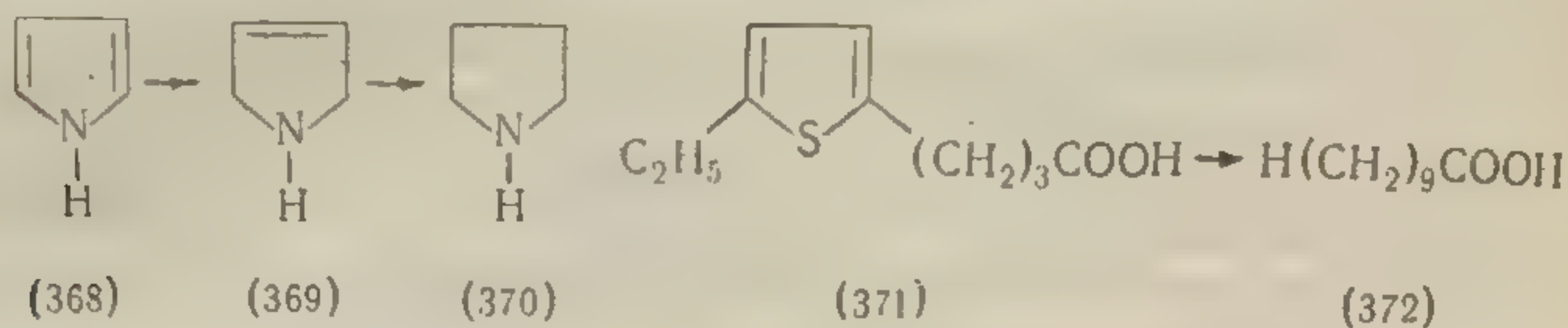
щенные [пр...]
3-замещенные инд...
→ 9-ви...
3-замещенные инд...
типа К...
2-карбон...
Спирт...
долл. возможно,
с смесью магни...
(352). А. кит...
индол в 3-нитро...
ветственно; пирр...
данно нитро- и н...
тил-3-этилпирро...
натрия конденсир...
индол реагирует...
лизирующей реак...
пают в конденса...
ниями, при этом...
ким кали и хлор...
2-дихлорметилпир...
и 3-хлорпиридина...
рол → (358) → (35...
можно гримен...
 $C_6H_5CHCl_2 \rightarrow$ 3-ф...
 $+ C_2H_5O^- \rightarrow$ 3-хл...
Катализическ...
восстановление...
 $\begin{matrix} \text{CH}_2 & \text{CH}_2 \\ | & | \\ \text{CH}_3 & \text{CH} \\ | & | \\ \text{HO} & \text{CH}_2\text{OH} \end{matrix}$
(361)
Так же имеет...
комплекс...
пе. — Прич...
reo.

щенные [примеры: пиррол + $C_6H_5COCl + NaOH + H_2O \rightarrow$ 1-бензилпиррол; индол + $CH_2 = CHCN \rightarrow$ (349); карбазол + $C_2H_2 \rightarrow$ 9-винилкарбазол]. Чаще получаются 2-замещенные пирролы и 3-замещенные индолы; ниже приводятся примеры реакций этого типа. Кипящий водный раствор поташа превращает пиррол в его 2-карбоновую кислоту; ион (336) реагирует с двуокисью углерода. Спиртовой раствор алкоголята натрия алкилирует пирролы и индолы, возможно, по схеме (350 \rightarrow 351). 1,2,3,4-Тетраметилпиррол с окисью магния и подкислым метилом дает пентаметилпирроленин (352). Алкилнитриты и нитраты с этилатом натрия превращают индол в 3-нитрозо- (например, 353 \rightarrow 354) и 3-нитроиндолы соответственно; пирролы реагируют аналогичным образом, но неожиданно нитро- и нитрозогруппы вступают в положение 3. 2,4-Диметил-3-этилпиррол с диэтилоксалатом под действием этилата натрия конденсируются с образованием соединения (355). 2-Фенилиндол реагирует с нитрозобензолом в присутствии щелочи, катализирующей реакцию, образуя соединение (356). Индолы вступают в конденсацию Михаэля с ненасыщенными нитросоединениями, при этом получаются вещества типа (357)*. Пиррол с едким кали и хлороформом дает смесь пиррол-2-альдегида (через 2-дихлорметилпиррол по нормальной реакции Реймара — Тимана) и 3-хлорпиридина [вероятно, $CHCl_3 \rightarrow$ радикал CCl_2 ; $CCl_2 +$ пиррол \rightarrow (358) \rightarrow (359)]. В подобных реакциях вместо хлороформа можно применять другие соединения ($CH_2I_2 \rightarrow$ пиридин; $C_6H_5CHCl_2 \rightarrow$ 3-фенилпиридин; см. также индол + $CHCl_3 + C_2H_5O^- \rightarrow$ 3-хлорхинолин).

Каталитическое и химическое восстановление. Каталитическое восстановление фуранов, особенно фурфурола (360), широко



* Так же идет реакция с акрилонитрилом в кислой среде или под действием комплексообразователей. В щелочной среде реакция Михаэля идет по NH-группе. — Прим. ред.

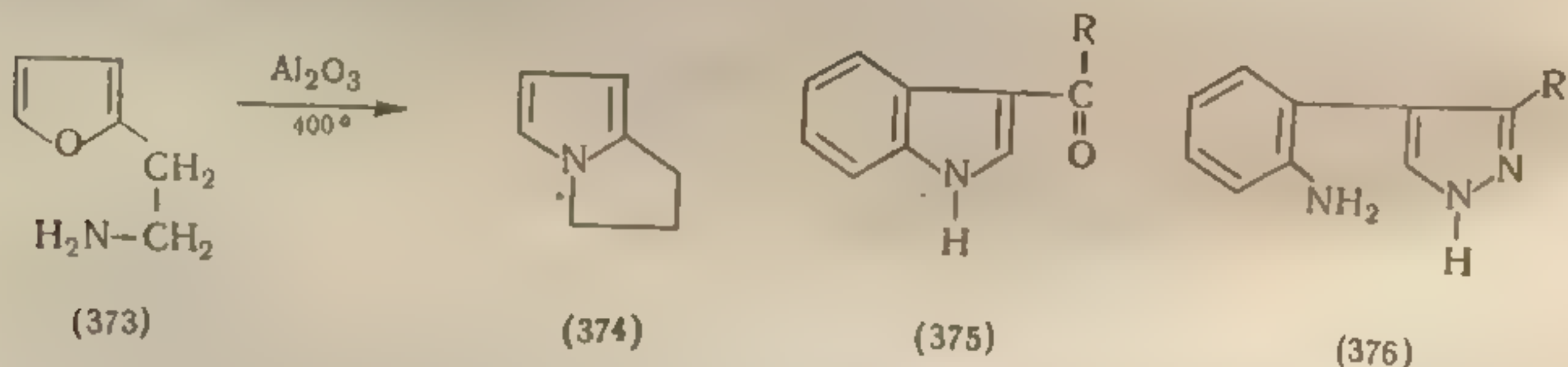


изучалось; при использовании избирательных катализаторов получались вещества (361—366).

Как правило, пирролы каталитически восстанавливаются с трудом и дают последовательно Δ^3 -пирролины и пирролидины (ср. 368 \rightarrow 369 \rightarrow 370); индолы и бензофураны превращаются в дигидросоединения (367)*. Пирролы довольно трудно восстанавливаются химическим путем; так, металлический натрий в спирте обычно не действует на них, но цинк в уксусной кислоте восстанавливает до Δ^3 -пирролинов (ср. 369); при электролитическом восстановлении образуются пирролидины (ср. 370). Фураны легко насыщаются водородом в момент выделения.

Тиофен можно восстановить ($\text{Na} - \text{NH}_3 - \text{CH}_3\text{OH}$) в смесь Δ^2 - и Δ^3 -дигидротиофенов и бутентиолов, которые образуются при размыкании кольца. С никелем Ренея тиофены вместо нормального каталитического восстановления десульфируются, причем одновременно происходит насыщение углеродных атомов кольца [примеры: тиофен \rightarrow *n*-бутан; (371) \rightarrow *n*-декановая кислота (372)].

Другие реакции с нуклеофильными агентами. Тиофен и фуран с натрийалкилами образуют 2-натрийзамещенные, которые с двуокисью углерода дают соли соответствующих карбоновых кислот. 1-Замещенные пирролы можно аналогичным путем металлировать в положение 2 (например, 1-метилиндол с бутиллитием). Тионафтен также металлируется в положение 2 (с NaNH_2 , Na или бутиллитием) в отличие от электрофильного замещения, которое идет в положение 3 (ср. стр. 167).



Аммиак или сероводород в присутствии Al_2O_3 при 350° превращают фураны в пирролы или соответственно в тиофены с низким выходом (ср. 373 \rightarrow 374)**. При сплавлении дибензофурана с едким

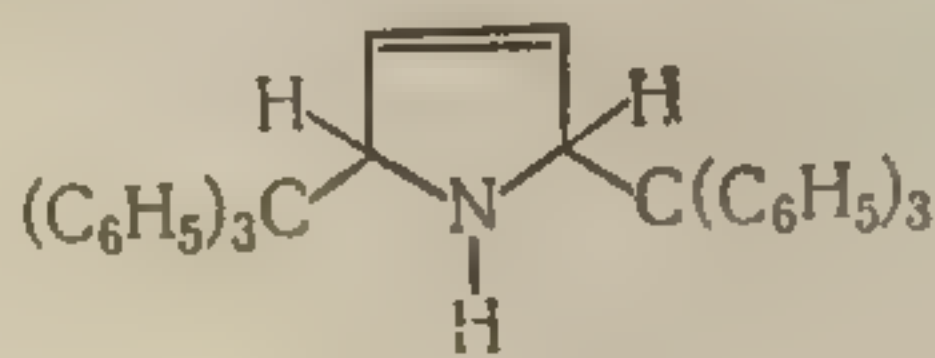
* В зависимости от катализатора иногда вначале гидрируется бензольное кольцо. — Прим. ред.

Легче происходит взаимное превращение гидрированных пятичленных гетероциклов (по Ю. К. Юрьеву). — Прим. ред.

натром гетероциклическое кольцо раскрывается с образованием 2,2'-диоксидифенила. 3-Ацилиндолы взаимодействуют с гидрази-



(377)



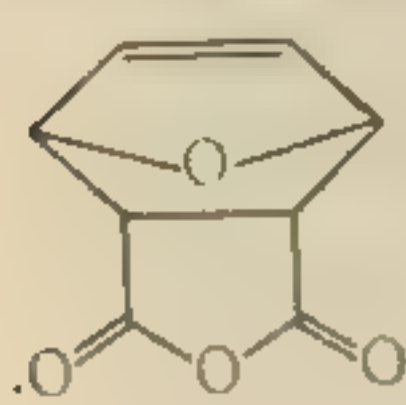
(378)



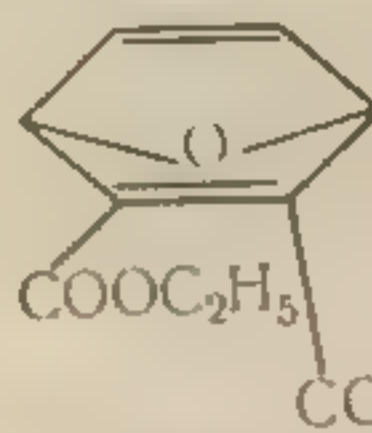
(379)

ном, образуя пиразолы (пример: 375 → 376); размыкание кольца в этих сравнительно мягких условиях, вероятно, облегчается внутримолекулярной атакой промежуточно образующегося гидразона.

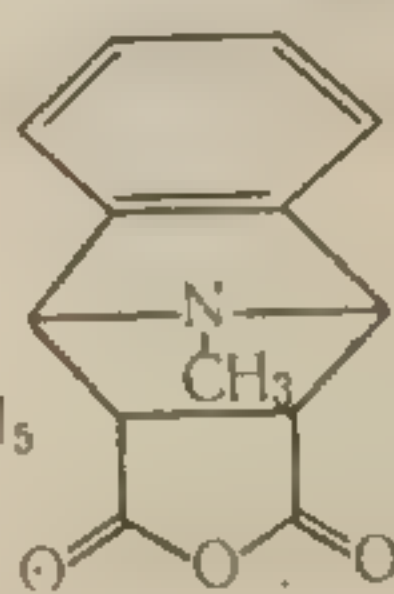
Реакции свободных радикалов. Реакции свободных радикалов изучены мало. Пиролиз тиофенов дает 2,2'- (377) и 3,3'-дителиниты. Тиофен и фуран превращаются в 2-арилпроизводные при обработке щелочными растворами солей арилдиазония. Пиррол и три-



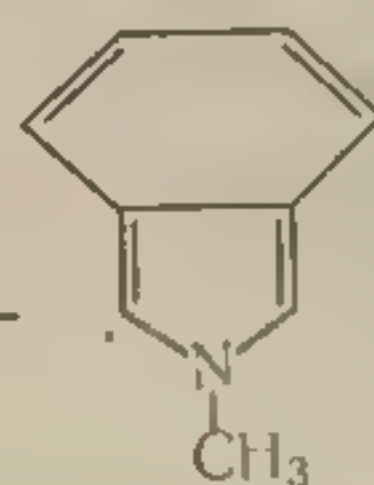
(380)



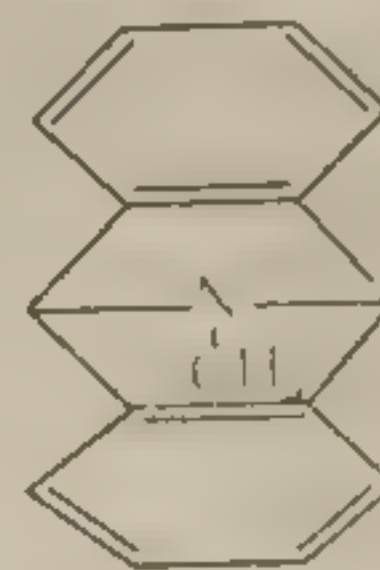
(381)



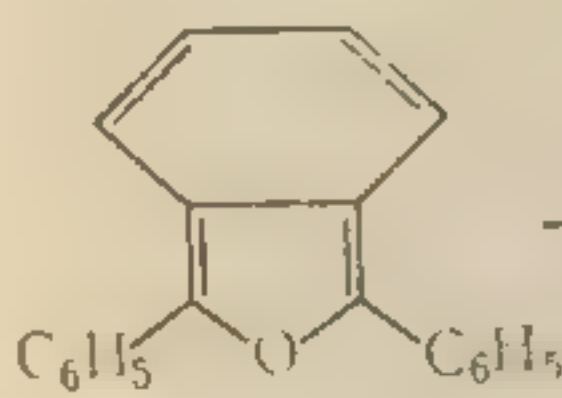
(382)



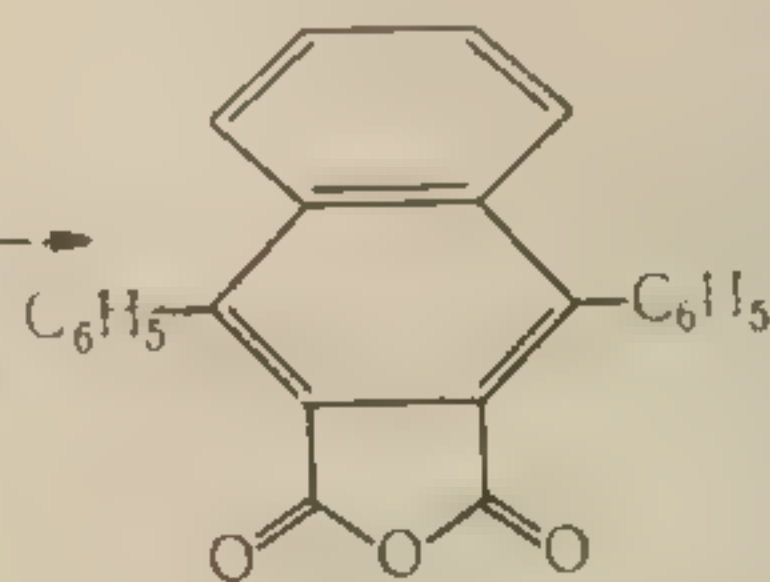
(383)



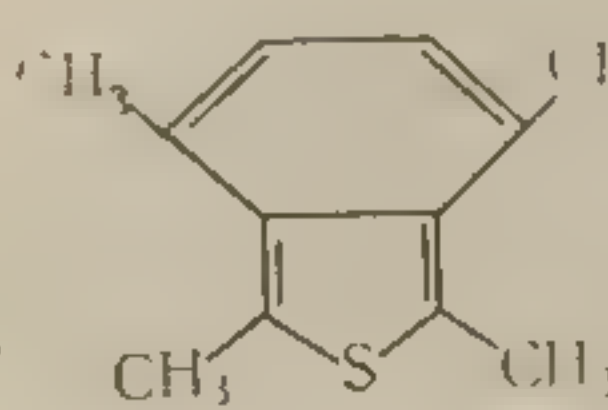
(384)



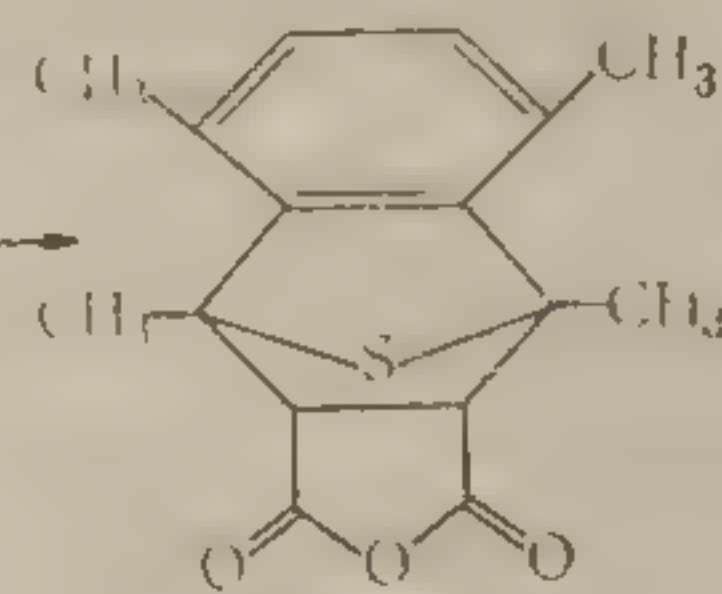
(385)



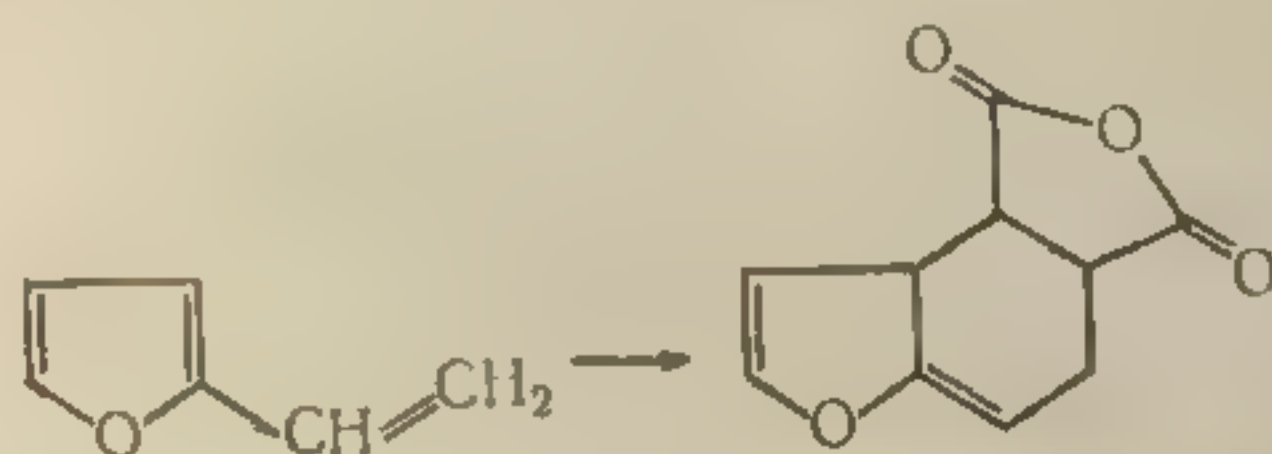
(386)



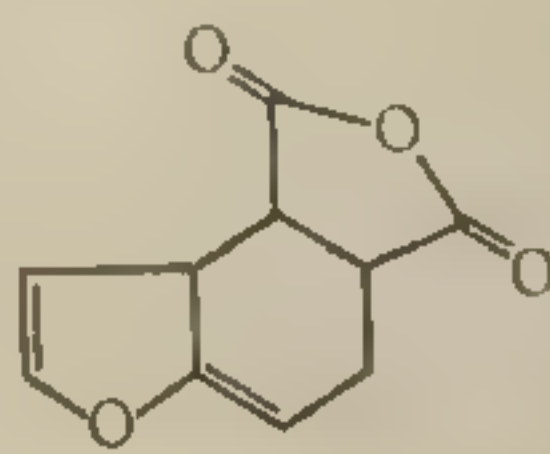
(387)



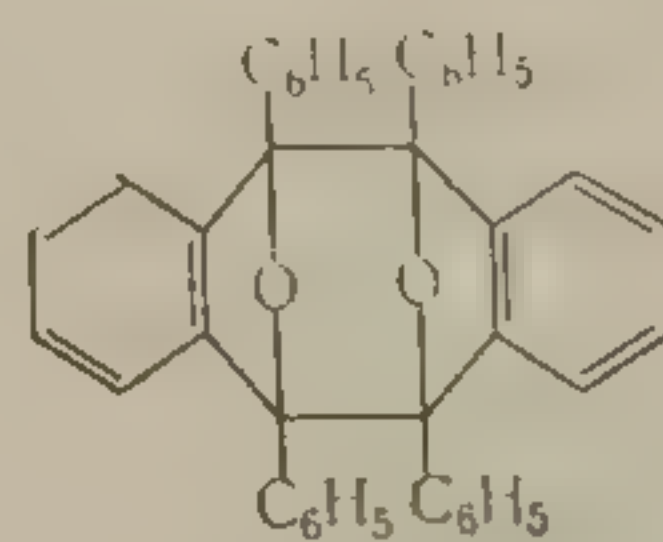
(388)



(389)



(390)



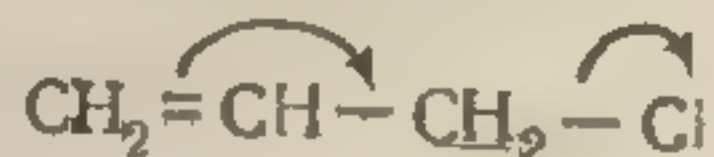
(391)

фенилметильные радикалы дают соединение (378). Фуран присоединяет ацетильный остаток при действии тетраацетата свинца (379).

Реакция Дильса — Альдера. Моноциклическим фуранам в достаточной мере присущ характер диенов, поэтому они реагируют с активными диенофилами; так, фуран с малеиновым ангидридом или этиловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты образует соединение (380) или (381) соответственно. Как правило, тиофены и пирролы не вступают в реакцию Дильса — Альдера, но известны исключения; например, 1-бензилпиррол реагирует с ацетилендикарбоновой кислотой [11]. Фурановое ядро, конденсированное с бензольным кольцом в положении 2, 3, устойчиво, и бензофураны не вступают в реакцию Дильса — Альдера. Однако бензольное кольцо в положении 3, 4 оказывает дестабилизирующее влияние, и изобензофураны, 3, 4-бензотиофены и изоиндолы — все реагируют, например, с малеиновым ангидридом ($383 \rightarrow 382$; $385 \rightarrow 386$, $387 \rightarrow 388$) и дегидробензолом ($383 \rightarrow 384$). [12] Эпоксисоединения типа (380) легко отщепляют воду, образуя ароматические системы; иногда вода отщепляется самопроизвольно (пример: $385 \rightarrow 386$). Как в бензоидных соединениях, винильные заместители могут участвовать в этих реакциях; например соединение (389) с малеиновым ангидридом образует соединение (390). Изобензофураны димеризуются на свету (пример: $385 \rightarrow 391$).

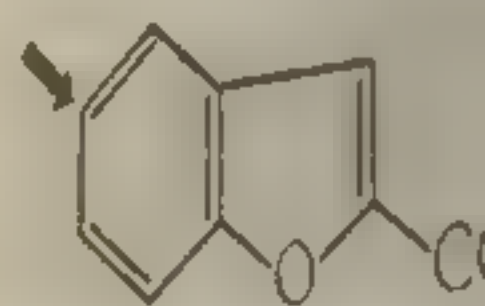
РЕАКЦИИ ЗАМЕСТИТЕЛЕЙ, НАХОДЯЩИХСЯ В АРОМАТИЧЕСКИХ КОЛЬЦАХ

Как правило, заместители, находящиеся в фурановых, тиофеновых и пиррольных кольцах, реагируют так же, как заместители в соединениях ароматического ряда, но имеются и некоторые важные отличия. Некоторые реакции, известные в ароматическом ряду и требующие жестких условий, не удается провести, так как гетероциклические кольца чувствительны к воздействию электрофильных агентов (см. стр. 166). Соединения, в которых амино- или гидроксильные группы связаны непосредственно с гетероциклическими ядрами, существуют преимущественно в других, неароматических таутомерных формах (см. стр. 195). Их реакции имеют мало сходства с реакциями ароматических аминов или фенолов. Бензил- и аллилгалогениды более реакционноспособны, чем другие алкилгалогениды, поскольку галоген становится лабильным вследствие смещения электронов по типу

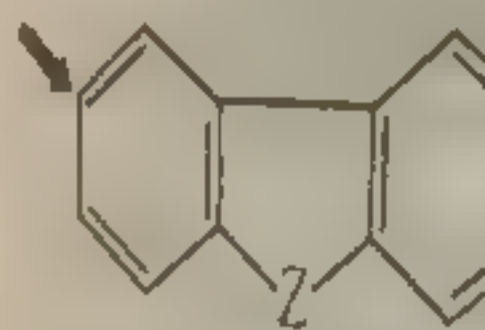


Смещение электронов увеличивается в тиенил- и особенно в пиррил- и фурилметилгалогенидах. Оксиметильная и аминометильная группы гетероциклических соединений активированы подобным образом (см. стр. 190—192).

Соединения с конденсированными бензольными кольцами. Большинство обычных реакций бензольных колец происходит под



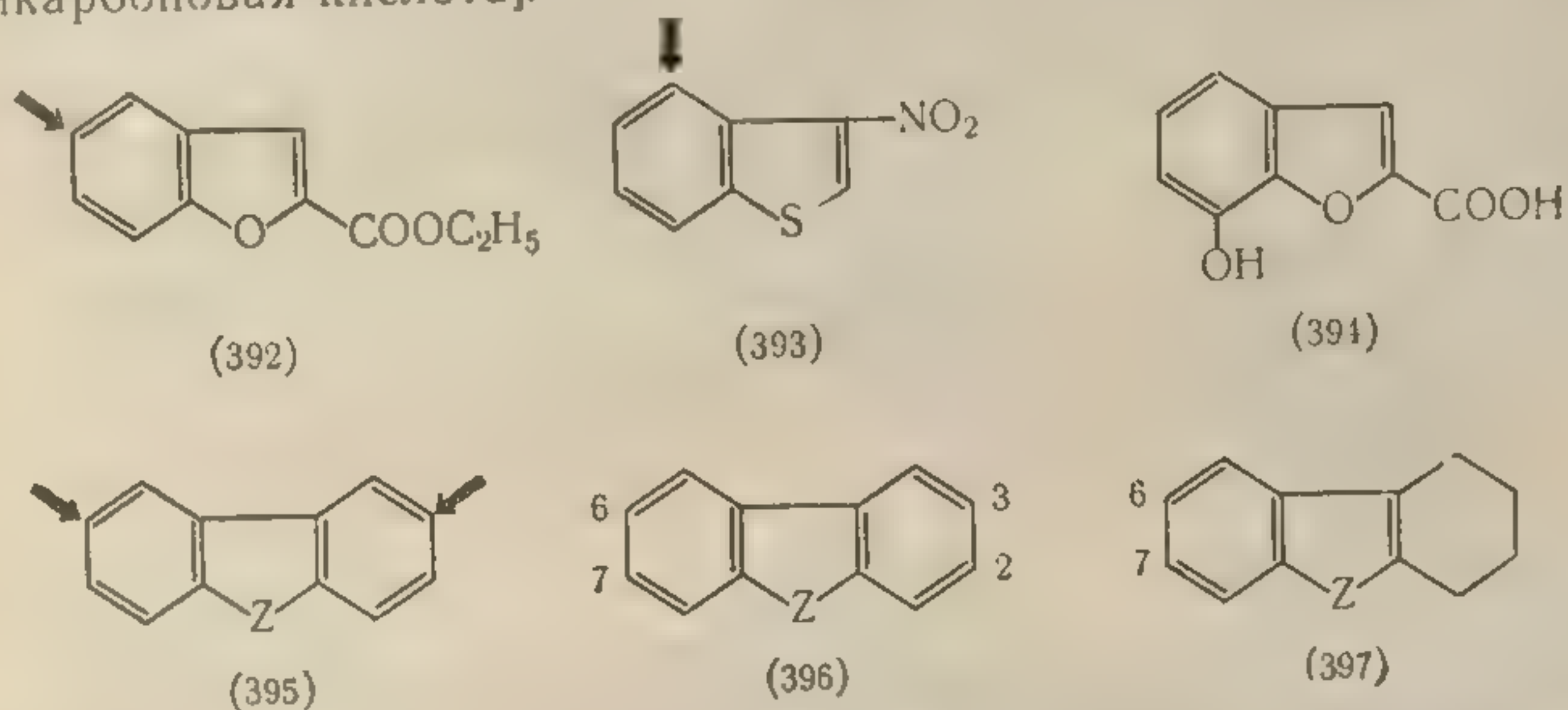
(392)



(395)

Если гетероциклическое замещение идет в соединениях, содержащих эфир, дифениламин и т.д., то для определения реакции обычно проводят реакцию с образующимся бензофураном (395; Z = PCl_2), сульфированием ($\text{Z} = \text{S}$) или формилированием ($\text{Z} = \text{NH}$). Можно нитрируют (H_2SO_4), можно окисляют (SOCl_2 , Br_2-CS_2). Изредка дает в мета-положении ($\text{HNO}_3-\text{CH}_3\text{COOH}$), а N-ацетилбензофуран нитруется в положении 6 (397; Z = O), тогда

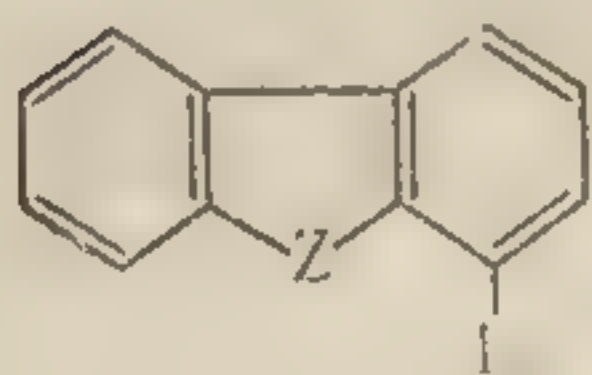
действием электрофильных агентов; поскольку тиофен, пиррол и фуран подвергаются воздействию легче, чем бензол, у соединений с конденсированными бензольными кольцами реакции происходят преимущественно в свободное положение гетероциклического, а не бензольного кольца. Это правило является общим (см. примеры на стр. 167—176), если только гетероциклическое кольцо не сильно дезактивировано [примеры: бромирование (Br_2) соединения (392) и нитрование ($\text{KNO}_3 - \text{H}_2\text{SO}_4$) соединения (393) происходят, как показано, а кислота (394) + $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{NaOH} \rightarrow$ фуран-2,3,5-трикарбоновая кислота].



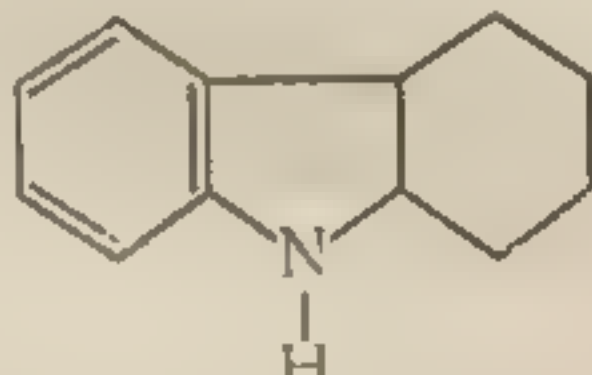
Если гетероциклическое кольцо имеет четыре заместителя, то замещение идет легче, чем в бензольном кольце. Дибензосоединения содержат в качестве фрагмента дифенил или дифениловый эфир, дифениламин или систему дифенилсульфида, которые и будут определять направление присоединения. Как и ожидалось, реакция обычно происходит в пара-положении к гетероатому (395) с образованием 3-моно- или 3,6-дизамещенных соединений: дибензофуран (395; $\text{Z} = \text{O}$) можно bromировать ($\text{Br}_2 - \text{CS}_2$), хлорировать (PCl_5), сульфировать (ClSO_3H), хлорметилировать ($\text{CH}_2\text{O} - \text{HCl}$) и формилировать ($\text{HCN} - \text{HCl} - \text{AlCl}_3$); дибензотиофен (395; $\text{Z} = \text{S}$) можно нитровать ($\text{HNO}_3 - \text{CH}_3\text{COOH}$); некоторые сульфоксиды дибензотиофена также формилируются (см. стр. 179), сульфироваться (H_2SO_4) и bromируются ($\text{Br}_2 - \text{CS}_2$); карбазол (395; $\text{Z} = \text{NH}$) можно ацилировать ($\text{RCOCl} - \text{AlCl}_3$), галогенировать (SOCl_2 , $\text{Br}_2 - \text{CS}_2$ или $\text{KI} - \text{KIO}_3 - \text{CH}_3\text{COOH}$) и сульфировать (H_2SO_4). Изредка, по непонятным причинам, замещение происходит в мета-положение к гетероатомам: дибензофуран нитруется ($\text{HNO}_3 - \text{CH}_3\text{COOH}$) преимущественно в 2- и 6-положения (ср. 396), а N-ацилкарбазолы ацилируются ($\text{RCOCl} - \text{AlCl}_3$) преимущественно в положения 2 и 7 (ср. 396). 1,2,3,4-Тетрагидробензофуран нитруется, сульфировается и ацилируется в положении 7 (397, $\text{Z} = \text{O}$), тогда как 1,2,3,4-тетрагидрокарбазол нитруется в положении 6 (397; $\text{Z} = \text{NH}$).

Соединения алкиллития металлируют дибензофуран, дибензотиофен и *N*-алкилкарбазолы (в порядке возрастания степени трудности), образуя соединения типа (398); замещение происходит в орто-положение к гетероатому, как и следовало ожидать по аналогии с рядом бензола.

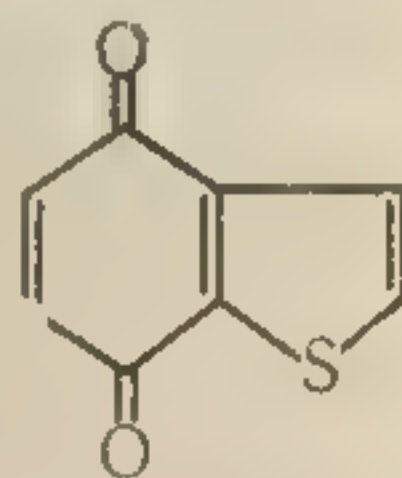
Бензольные кольца можно восстанавливать. Дибензофуран гидрируется над платиной, образуя соединение (397; $Z = O$), а карбазол восстанавливается цинком в соляной кислоте с образованием смеси *цис*- и *транс*-гексагидрокарбазолов (399). Некоторые бензотиофены можно окислить хромовой кислотой в хиноны типа (400). Карбазол с бихроматом натрия дает 3,3'-дикарбазолил [401].



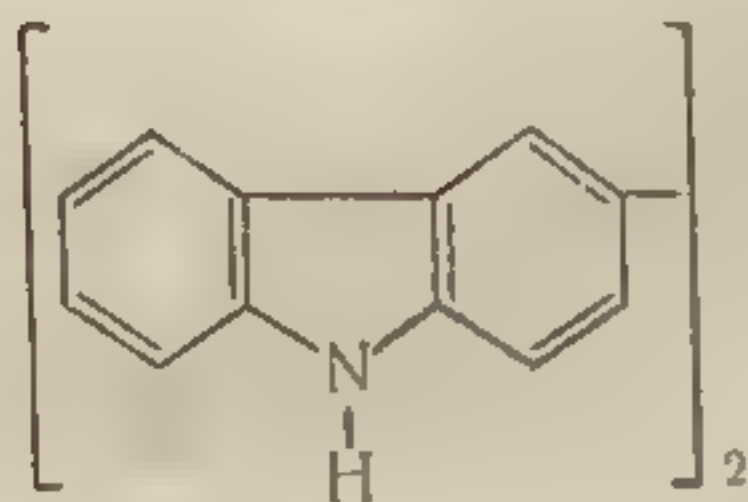
(397)



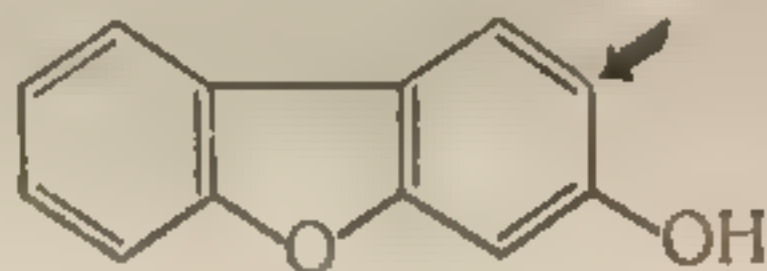
(399)



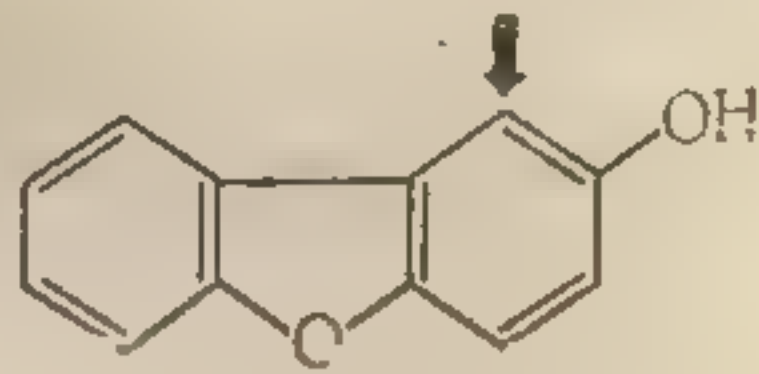
(400)



(401)

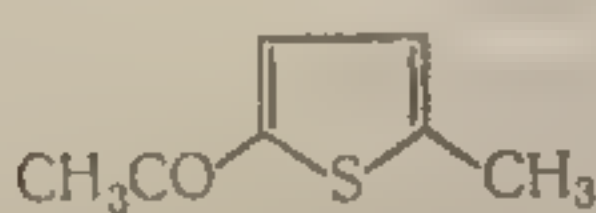


(402)

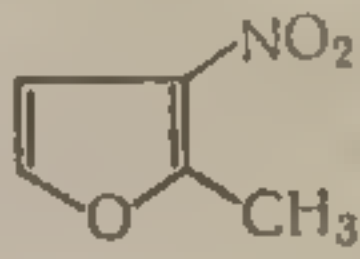


(403)

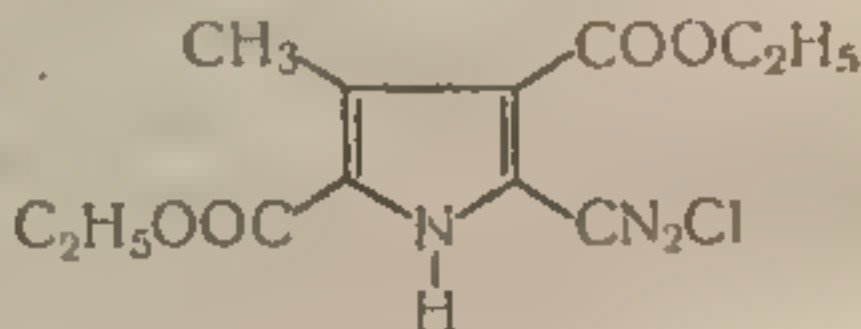
Заместители конденсированных бензольных колец вступают в обычные реакции, ожидаемые в ряду бензола. Направление реакций азосочетания с оксисоединениями (402) и (403) показывает, что они в противоположность нафталину в малой степени обладают «фиксированными связями» дибензофурана.



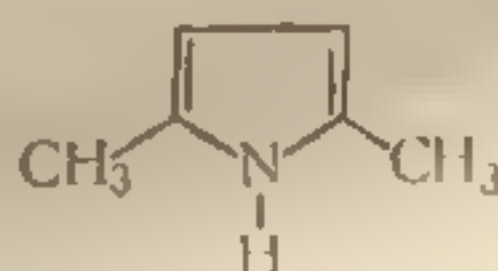
(404)



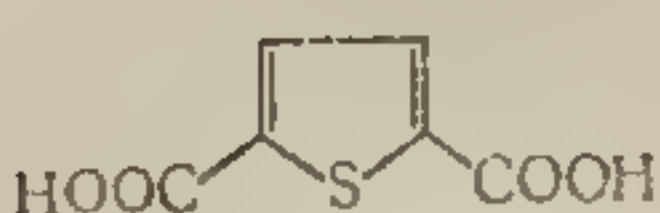
(405)



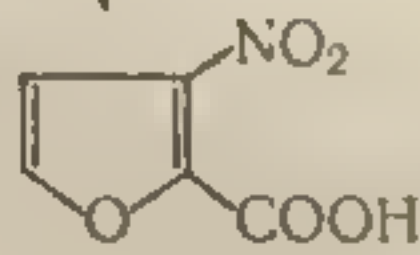
(406)



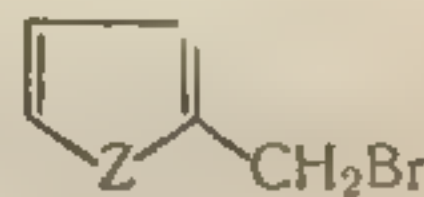
(407)



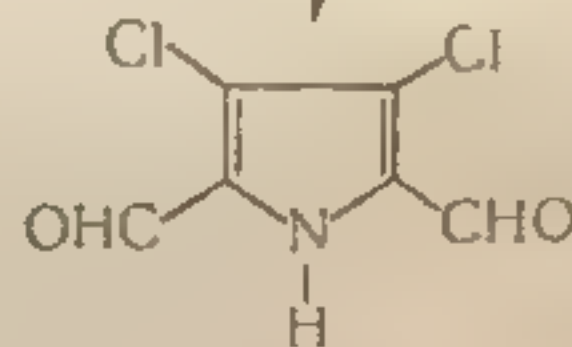
(408)



(409)

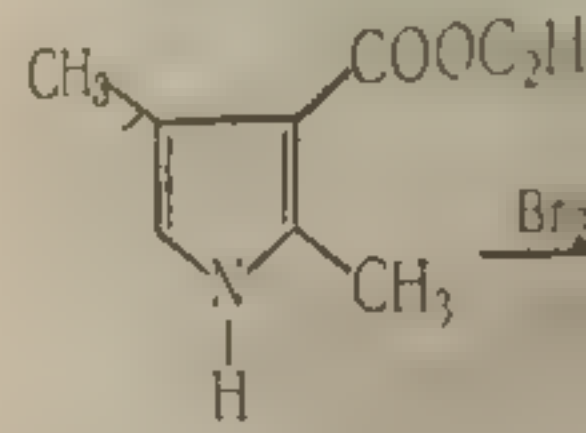


(410)

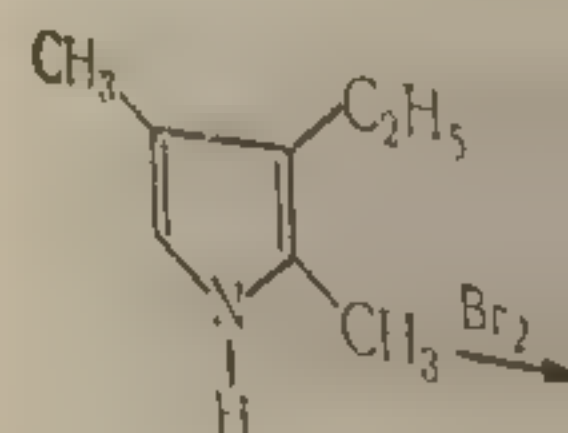


(411)

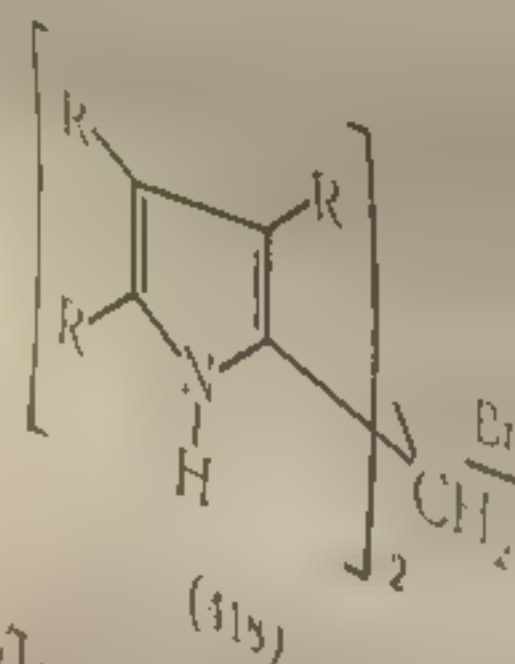
Алкильные группы
бензильные группы
ыми заместителями
При условии, что
тели, галогенируемые
мало- [например, N-бром-
пользованием N-бром-
вием хлористого с
которые легко ги
407 → 411). Две мо
тем галогенировании
но, через стадию с
дукта альдегида (с



(412)



(413)

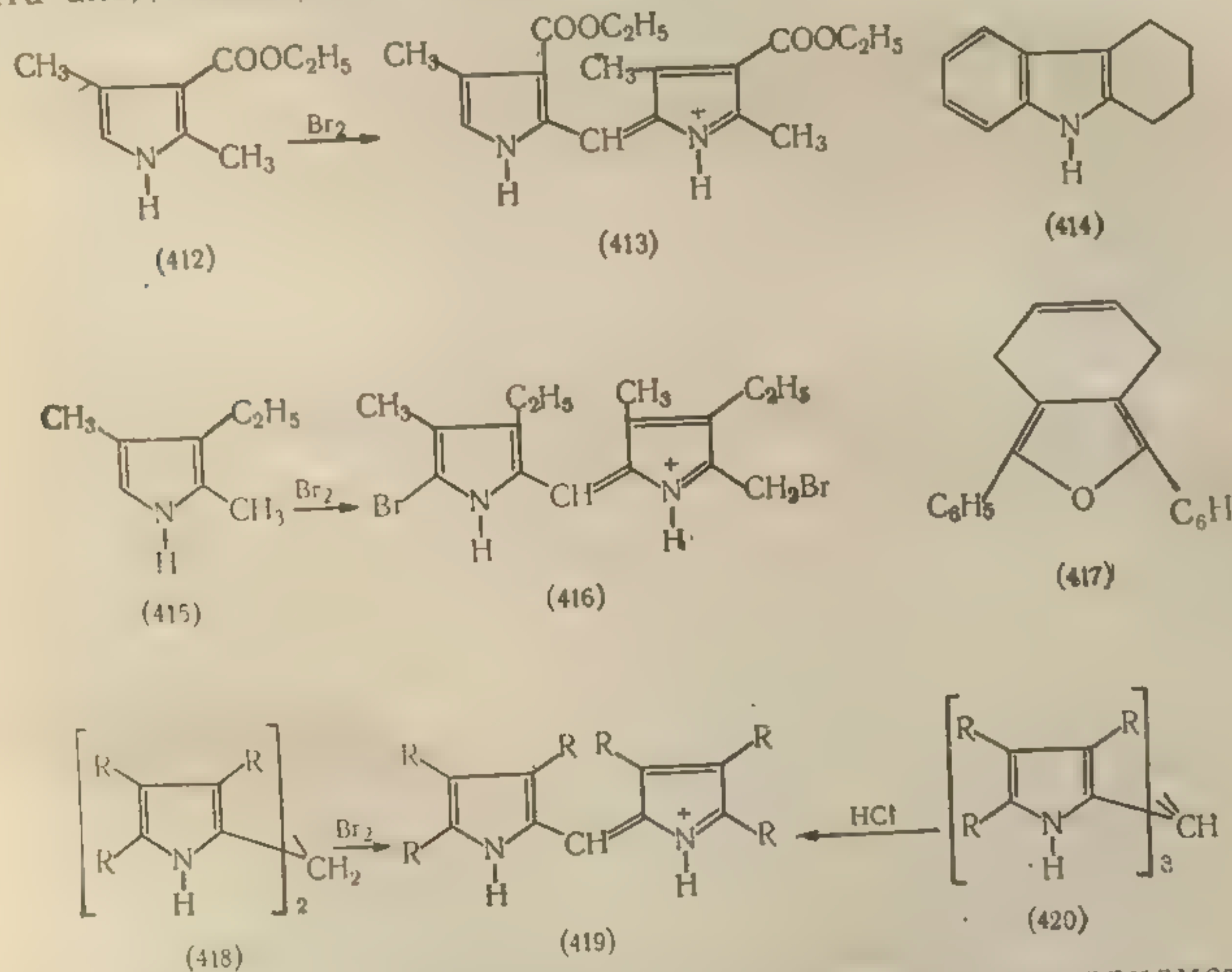


(414)

Дипирритметан
(419). При обработке
происходит реакция
и элиминирование мо
Конденсирование мо
вать [примеры: (417)
417) под действием
Атомы галогенов
логенов в ядре под
обычно не вступают

Алкильные группы. Алкильные группы могут окисляться в карбоксильные группы, если ядро стабилизировано электроноакцепторными заместителями (примеры: 404 → 408; 405 → 409).

При условии, что все углеродные атомы ядра несут заместители, галогенирующие агенты превращают метильные группы в моно- [например, при синтезе соединений (410; Z = S, O) с использованием N-бромсукцинимид] или дигалогенометильные группы, которые легко гидролизуются в формильные группы (ср. 407 → 411). Две молекулы 2-метилпиррола можно соединить путем галогенирования (примеры: 412 → 413; 415 → 416), вероятно, через стадию образования в качестве промежуточного продукта альдегида (см. стр. 171).

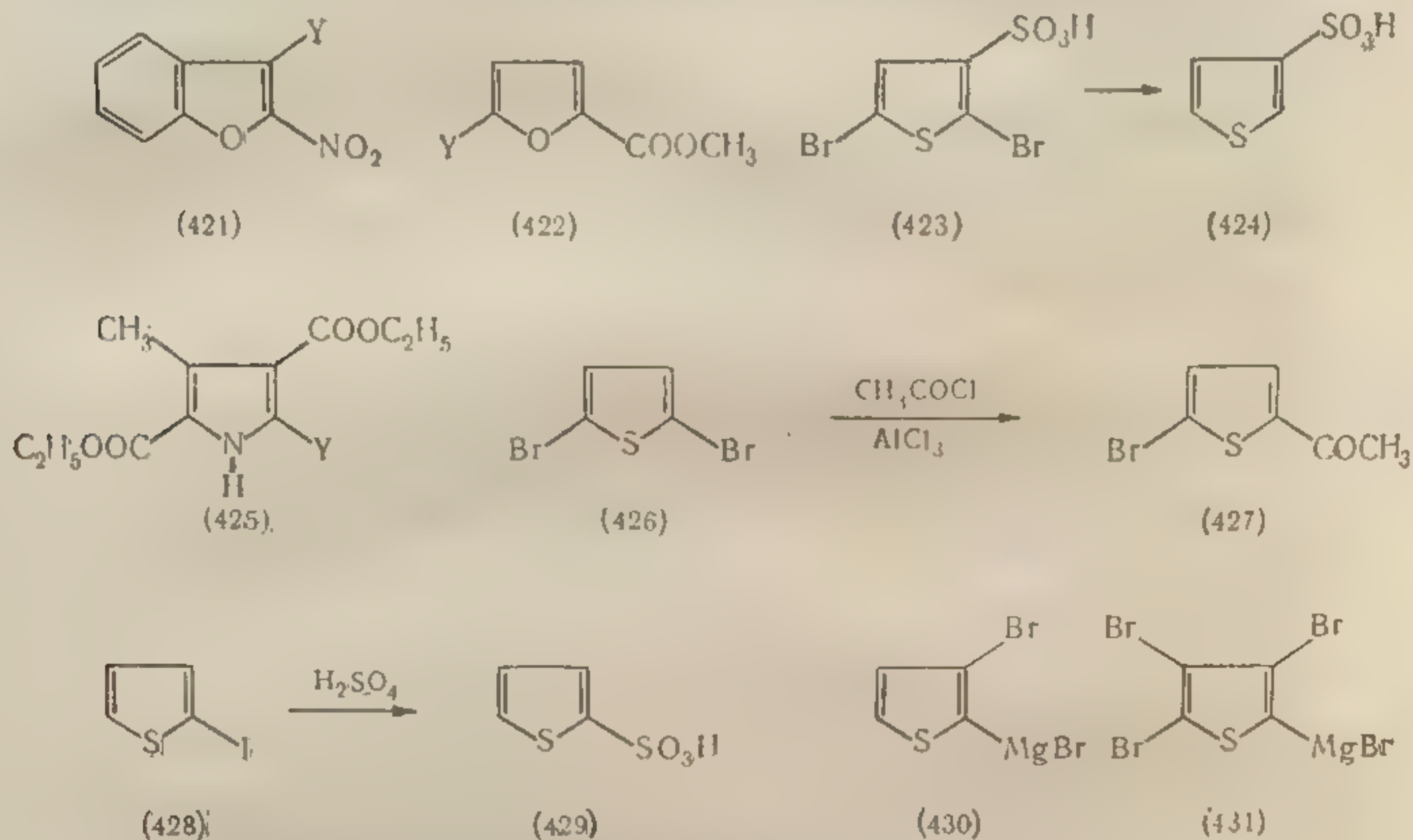


Дипиррилметаны (418) можно окислить в дипиррилметены (419). При обработке трипиррилметанов (420) кислотой частично происходит реакция, обратная реакции, рассмотренной на стр. 173, и элиминируется молекула пиррола (419).

Конденсированное циклогексановое кольцо можно ароматизовать [примеры: (414) с Pt/C , S или хлоранилом дает карбазол; (417) под действием Br_2 , а затем пиридина → (385)].

Атомы галогенов в ядре. По химическим свойствам атомы галогенов в ядре подобны галогенам в фенил- и винилгалогенидах и обычно не вступают в реакции нуклеофильного замещения, однако

они могут быть активированы другими заместителями [примеры: (421; $Y = Br$) + $NH(CH_3)_2 \rightarrow$ (421; $Y = NCH_3)_2$); (422; $Y = Br$) + $CH_3ONa \rightarrow$ (422; $Y = OCH_3$)]. При каталитическом и химическом восстановлении атомы галогенов замещаются водородом [примеры: (423) + $Na(Hg) - NaOH \rightarrow$ (424); тетраиодтиофен + $Al(Hg) - H_2O \rightarrow$ 3-иодтиофен; тетраиодпиррол + $Zn - NaOH \rightarrow$ пиррол; (425; $Y = Br$) + $H_2/Pd \rightarrow$ (425; $Y = H$)]. Иногда атомы галогенов вытесняются при электрофильном замещении, например, при ацилировании (426 \rightarrow 427) и сульфировании (428 \rightarrow 429).

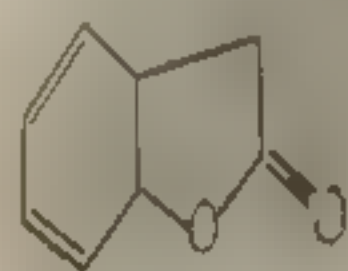


2-Бромтиофен и магний образуют 2-тиенилмагнийбромид, который вступает в обычные реакции Гриньяра, образуя тиофен-2-карбоновую кислоту с двуокисью углерода, тиенил-2-карбоксальдегид с ортомуравьиным эфиром, тиенил-2-карбинол (с формальдегидом) и 2-окситиофен (с кислородом). Для превращения 2-бромфурана в реактив Гриньяра необходим активный медномagneзиевый сплав, но 2-иодфуран взаимодействует с магнием без активации, образуя обычный реактив Гриньяра. Полибромтиофены превращаются в монореактивы Гриньяра (430, 431); α -бромид реакционноспособнее, чем β -бромид. 2,5-Дииодфуран также дает монореактив Гриньяра; галогенотииролы образуют реактив Гриньяра другого типа (см. стр. 180).

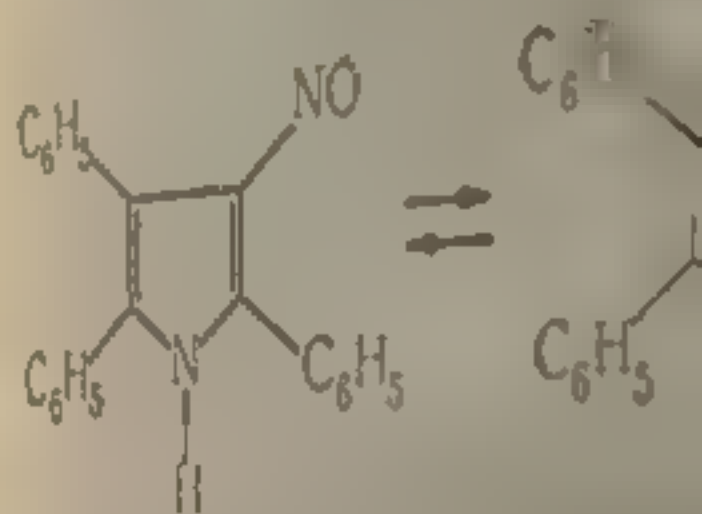
2-Иодтиофен с медью по реакции Ульмана дает 2,2'-дитиенил; галогенотииофены с натрием и алкилгалогенидами образуют алкилтиофены по реакции Фиттига.

Нитрогруппы. 2- и 3-Нитротииофены восстанавливаются оловом в соляной кислоте в 2- и 3-аминотииофены, но аминотииролы и

аминотииролы
ветствующих реак-
(433) получают соеди-
нитронафталины тем-
ние (434).

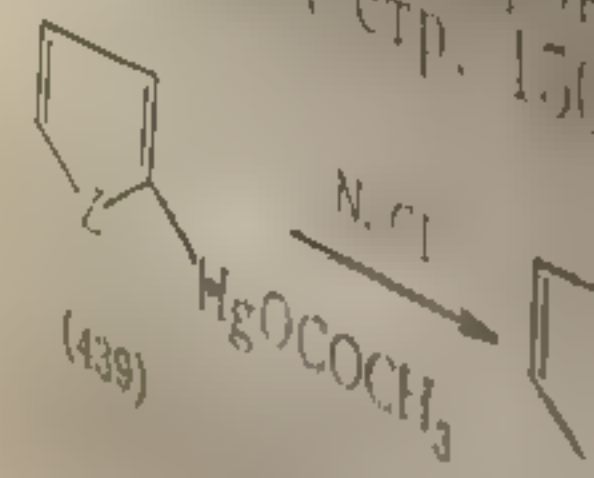


(432)

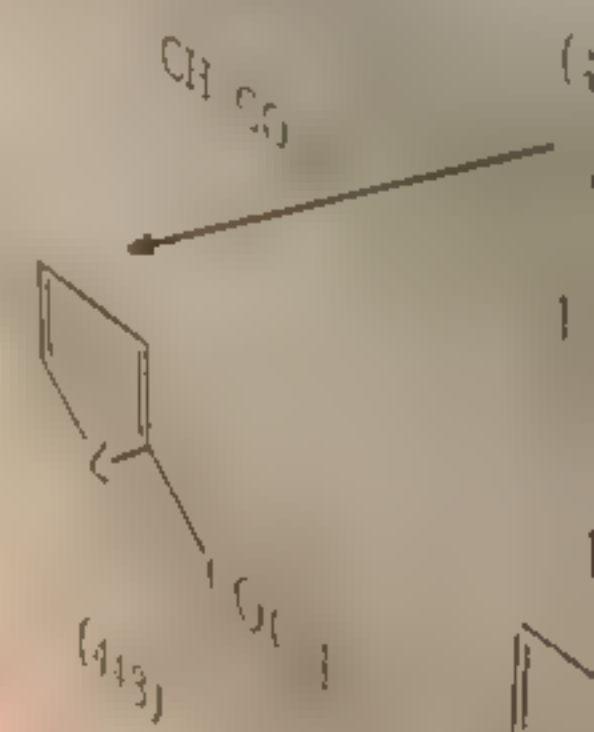


(435)

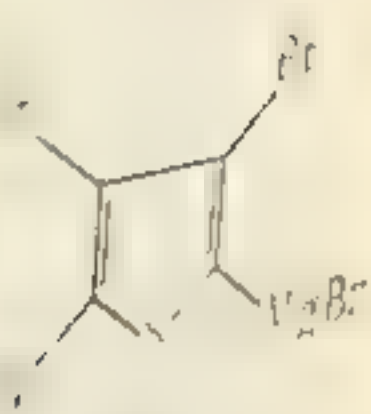
Нитрозогруппы. Ни-
томерами (см. 435 \Rightarrow
группировки дают ни-
тем, которые известны
разнопол (438) глице-
ляется перманганатом
Сульфокислотные
кислота, напоминающая
формид (под дей-
гие реакции, напри-
сульфиновой кислоты
мало индол-2-сульфо-
о. индол (40; стр. 150)



(439)



(443)

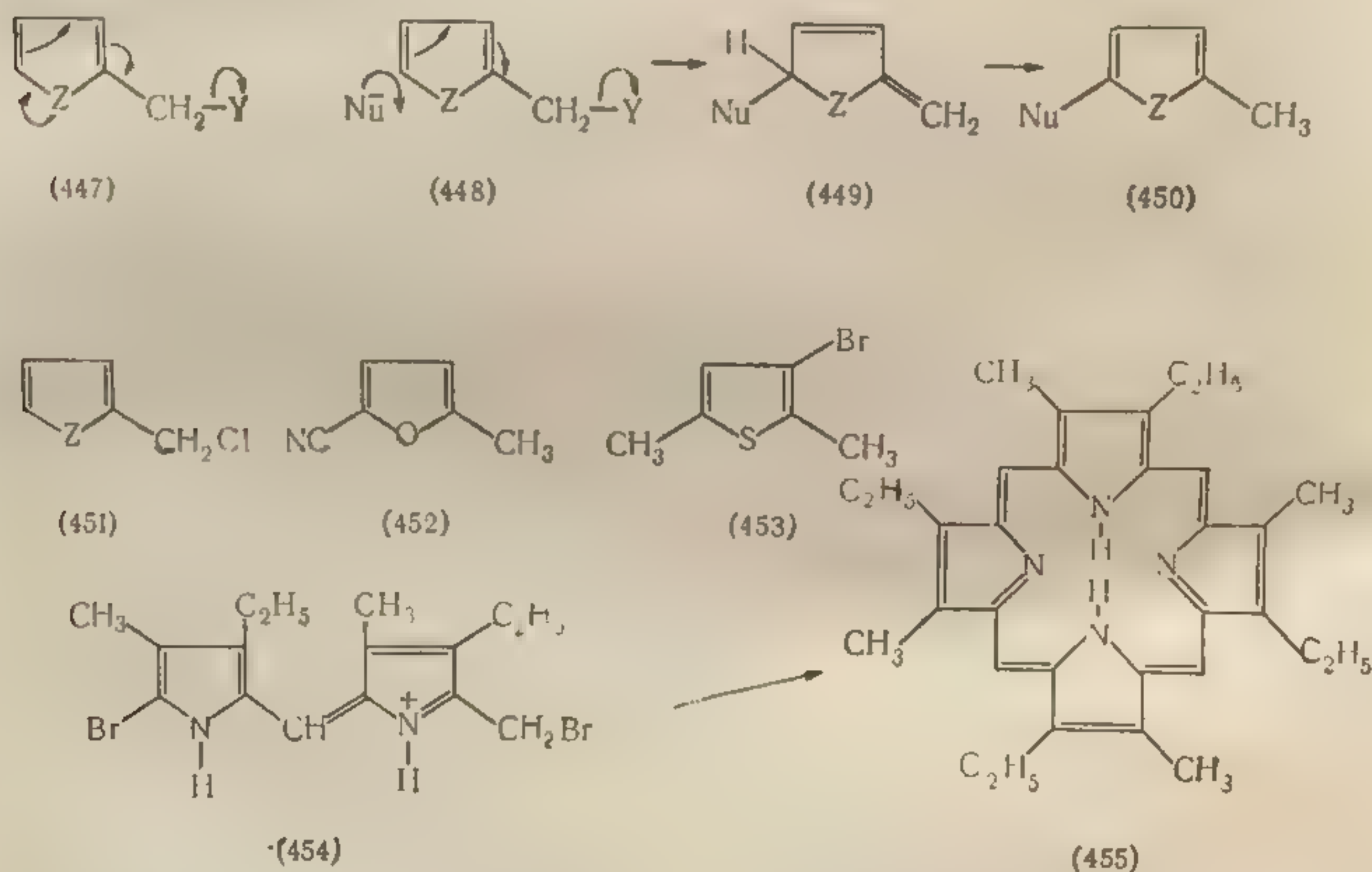


...ионом, так как вы
были активными.
Ферменты превраща-
ют в редукцию,
есть даг модор-
актив Гринвич

Ртутные соединения. Многие производные тиафена и фурана вступают в реакции, аналогичные реакциям соединений ряда бензола, как показано схемами реакций (439—445). Полизамещенные соединения реагируют подобным образом (пример: 442→446). Ртутные производные пиррола мало исследованы.

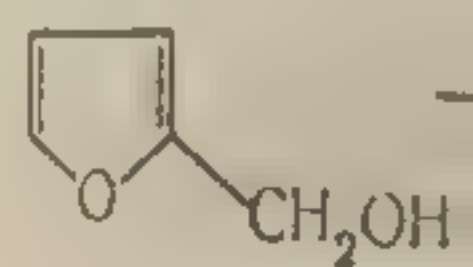
Галогено-, окси- и аминотильные группы. Как рассмотрено выше (стр. 172, 184), эти соединения проявляют повышенную реакционную способность по отношению к нуклеофильной атаке вследствие легкости отщепления галогенов, гидроксильных или аминотильных групп (447). В некоторых случаях нуклеофильные агенты вместо продуктов обычных реакций замещения дают изомерные продукты (S_N1 -реакции), как указано на схеме (448→450).

Галогенопроизводные фурфурила (451; $Z = O$) чрезвычайно реакционноспособны. Обычно эти соединения нельзя выделить из-за их неустойчивости, но можно применять их растворы. Атомы галогенов в них могут замещаться амино- или алкоксигруппами, но с цианистым калием образуется продукт S_N1 -реакции (452). 2-Бромметил-5-метилтиофен (ср. 451) также неустойчив; он дает нормальные продукты замещения с аминами, но при обработке цианистой медью изомеризуется в соединение (453). Пиррилметен (454) при обработке янтарной кислотой дает этиопорфирин I (455).

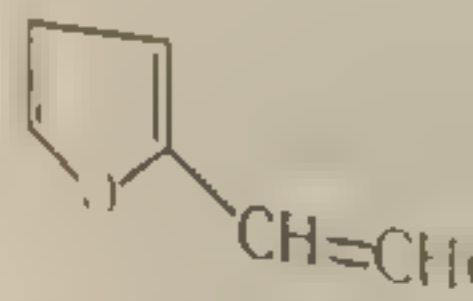


Фуриловый спирт (456) при действии соляной кислоты превращается в левулиновую кислоту (458), вероятно, через S_N1 -промежуточный продукт (457) [13]. Превращение 2-фуранакриловой кислоты (460) в эфир γ -кетопимелиновой кислоты (461) при об-

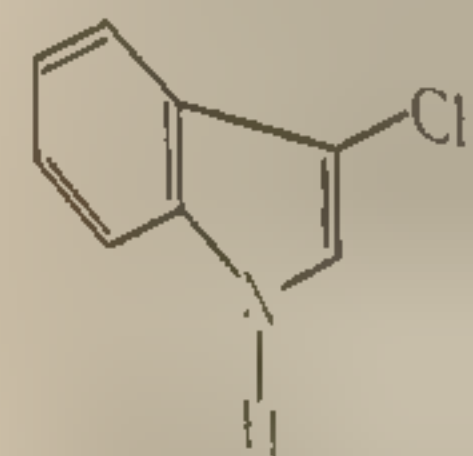
...не с...
...реакции...
...мально с гал...
(ср. 451; $Z =$...
...вать (приме...
...Высокая ч...
...ефильному...
Грамми [463: ...
...ами с образ...
...калий дает 3-...
...триптамина (4...
...уксусной кисл...
...дает соедине...
...фана; нитроэт...



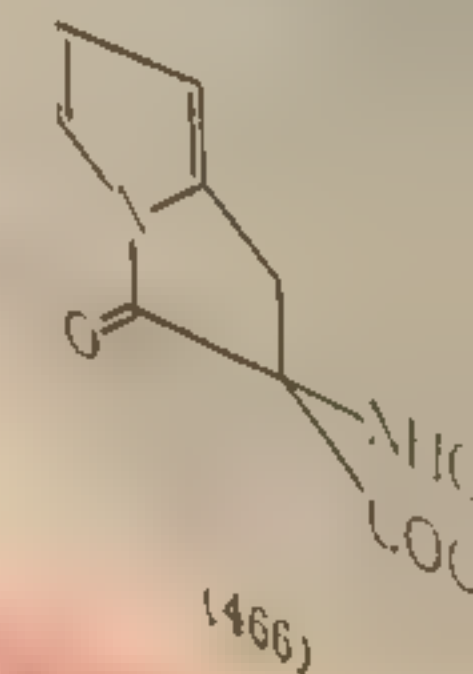
(456)



(460)



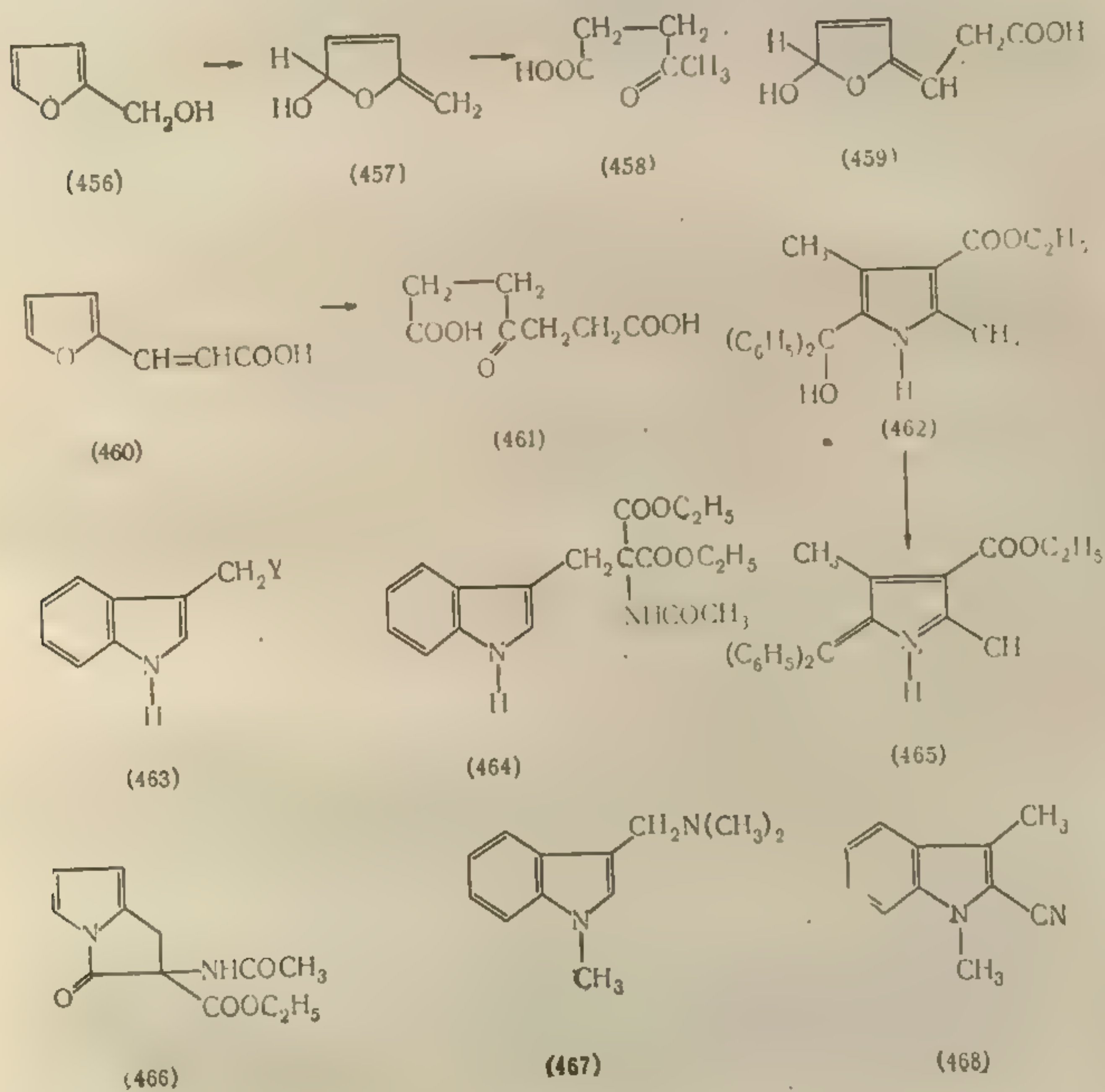
(463)



(466)

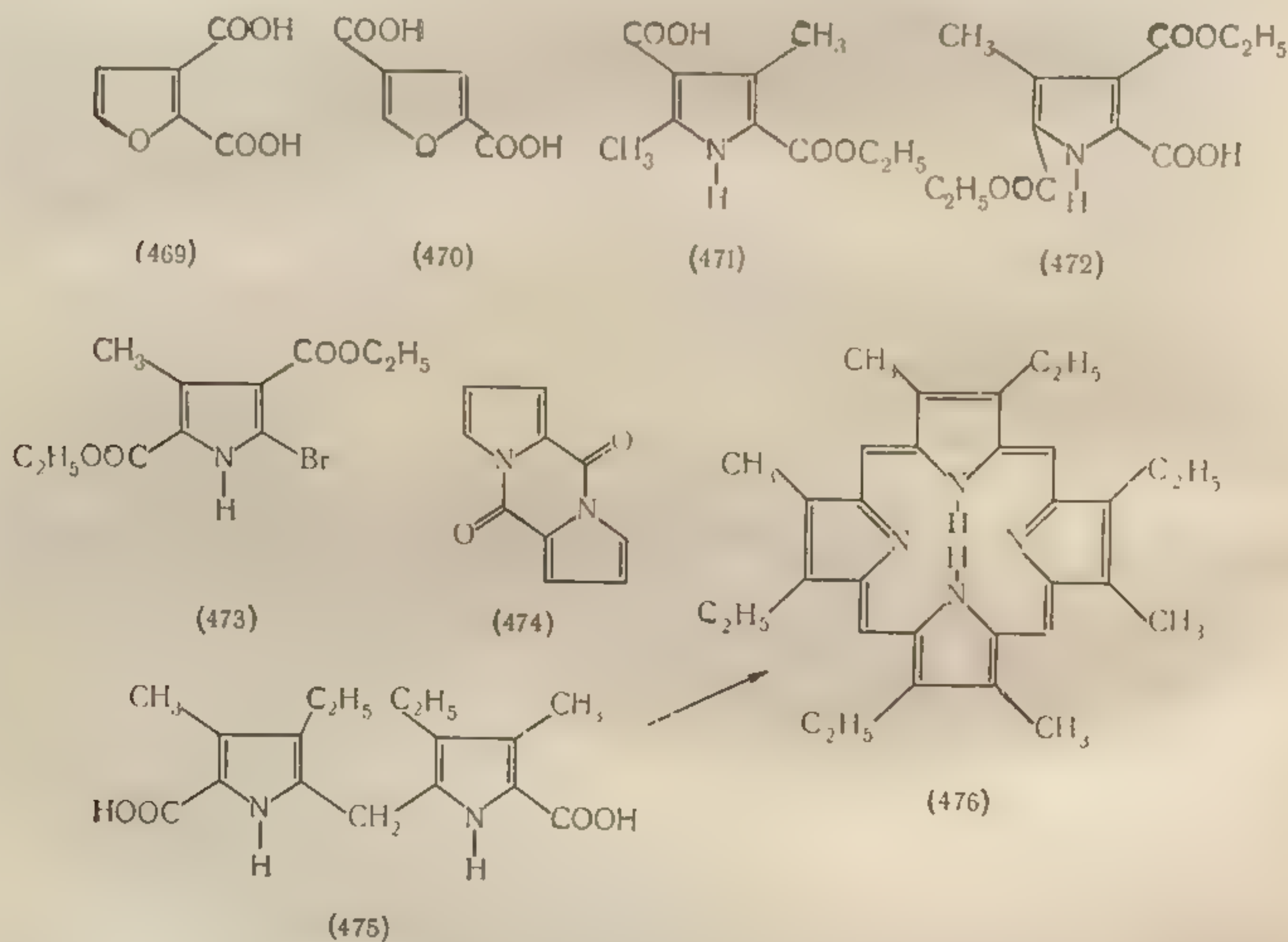
работке спиртовым раствором соляной кислоты является, вероятно, родственной реакцией, включающей образование аналогичного промежуточного продукта (459). 2-Тиенилкарбинол реагирует нормально с галогеноводородами, образуя 2-тиенилметилгалогениды (ср. 451; $Z = S$). Дифенилпиррилкарбинолы можно дегидратировать (пример: 462 \rightarrow 465).

Высокая чувствительность аминотимильных соединений к нуклеофильному замещению весьма полезна в синтетических работах. Грамин [463; $Y = N(CH_3)_2$] взаимодействует с различными реагентами с образованием других соединений типа (463): цианистый калий дает 3-индолацетонитрил, который можно восстановить до триптамина (463; $Y = CH_2NH_2$) или гидролизовать до 3-индолилуксусной кислоты (463; $Y = COOH$); ацетамидомалонового эфира дает соединение (464), которое можно гидролизовать до триптофана; нитроэтан образует соединение (463; $Y = CHCH_3NO_2$).



Первоначальный продукт, образующийся в результате реакции 2-(диметиламинометил)пиррола с ацетамидомалоновым эфиром, циклизуется с отщеплением молекулы спирта в соединение (466). 1-Метилграмин (467) и 2-(диметиламинометил)индол [14] обычно реагируют так же, как и грамин, но соединение (467) с цианистым калием дает смесь 2-циан-3-метил- (468) (через S_N1 -реакцию) и 3-цианметилпроизводных.

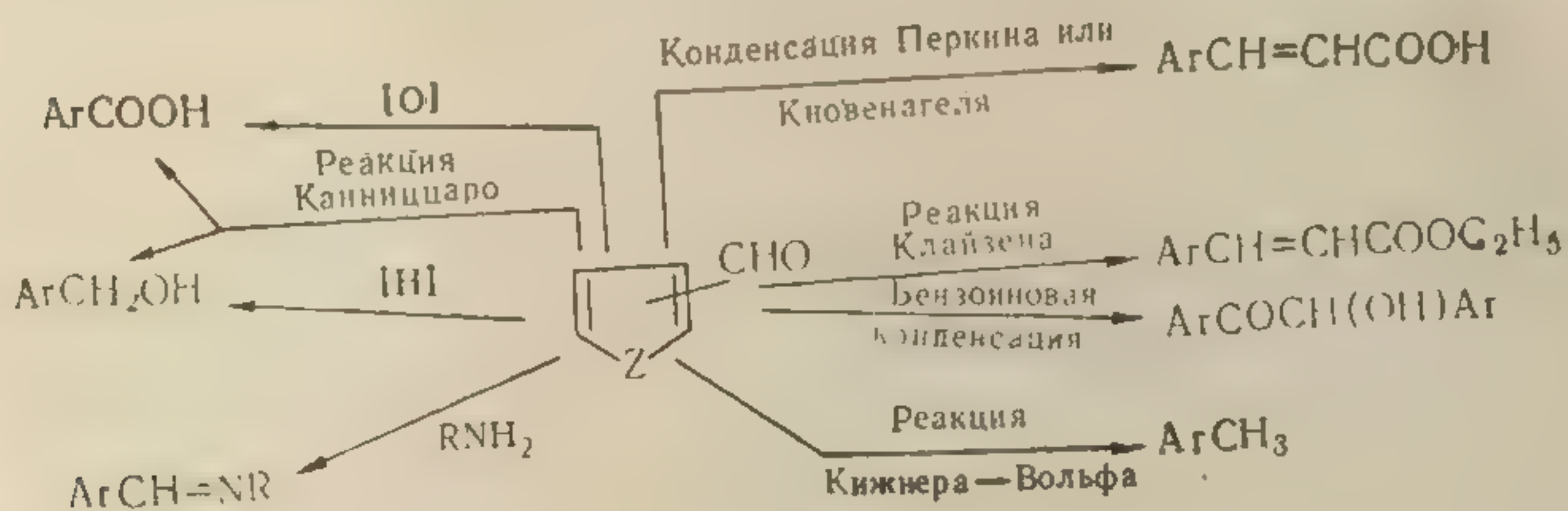
Карбоновые кислоты. Фуран-3-карбоновая, пиррол-2-карбоновая и пиррол-3-карбоновая кислоты легко декарбоксилируются при нагревании до температуры около 200° . Тиофенкарбоновые кислоты декарбоксилируются при более высоких температурах или в присутствии медно-хинолинового катализатора (ср. с бензойной кислотой). В фуранах α -карбоксильные группы отщепляются легче, чем β -карбоксильные группы; так, соединения (469) и (470) вначале дают фуран-3-карбоновую кислоту. Другие заместители отрицательного характера затрудняют декарбоксилирование пиррол-карбоновых кислот [как в соединении (471)]; соединение (472) нельзя гладко декарбоксилировать путем нагревания.



Декарбоксилирование часто происходит при электрофильном замещении в ядре: тиофен-2-карбоновая кислота с ацетатом ртути дает тетраацетоксимеркуртиофен (298; $Z = S$; стр. 175). Фуран-2-карбоновая кислота и ацетилнитрат образуют 2-нитрофуран;

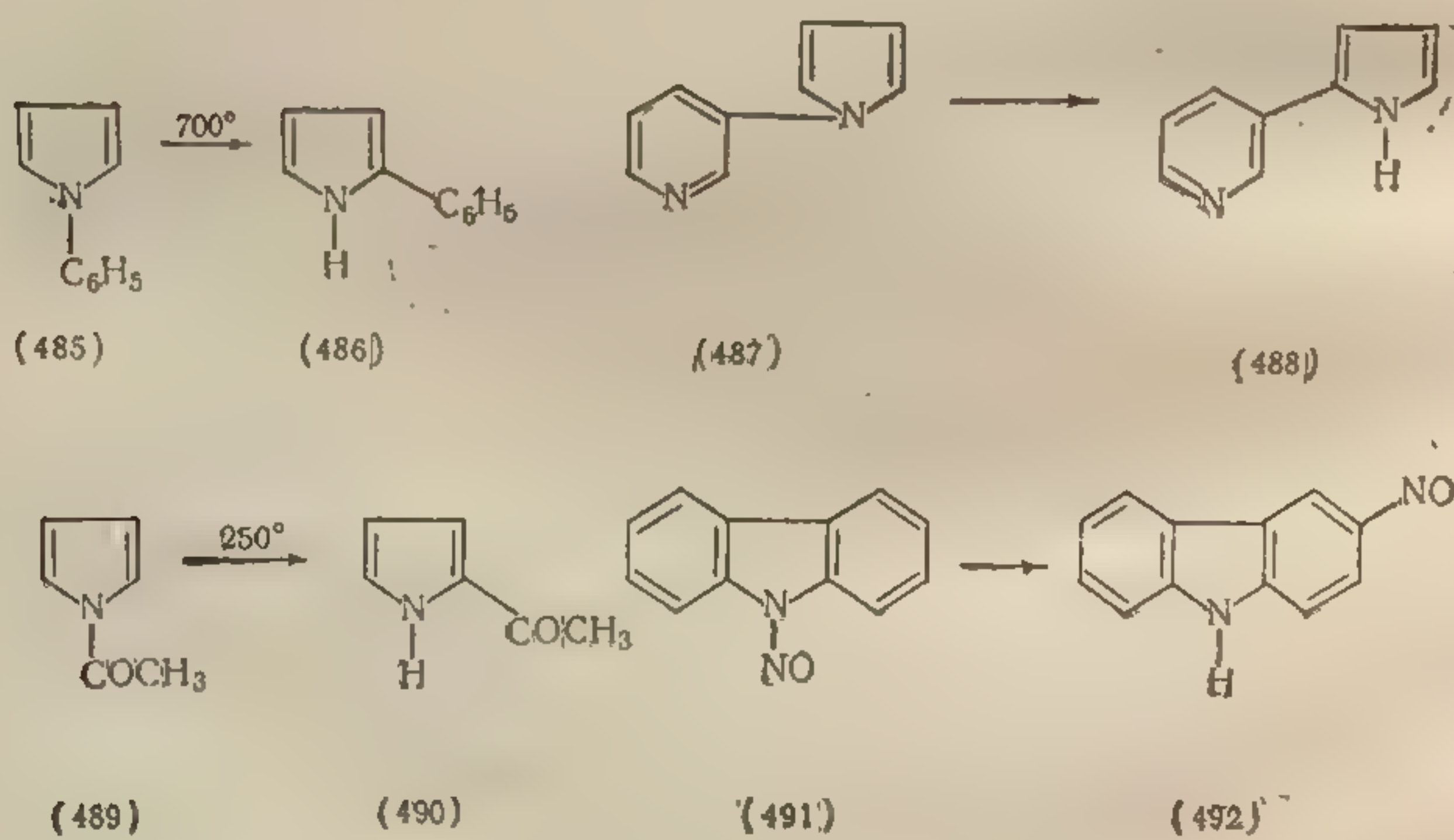
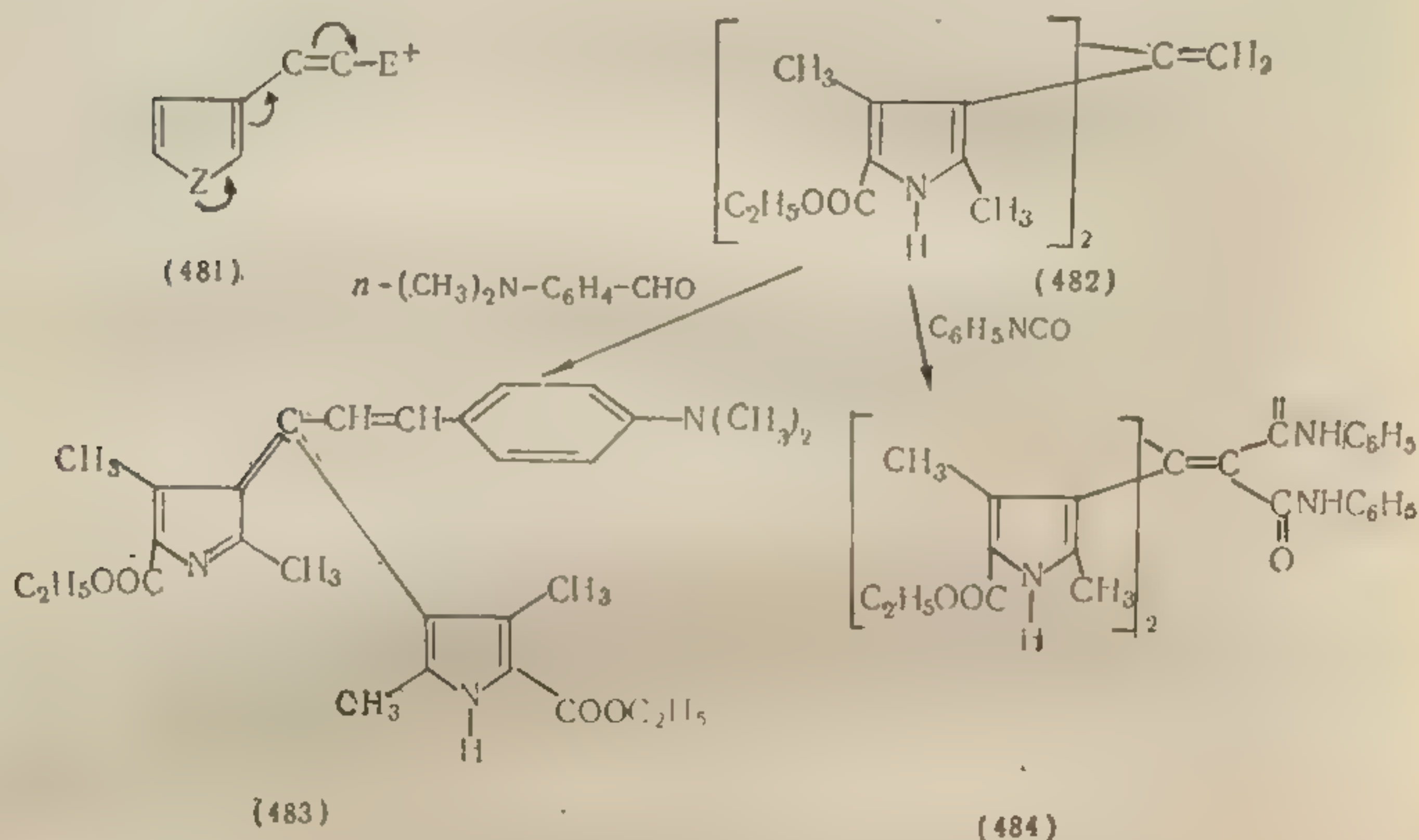
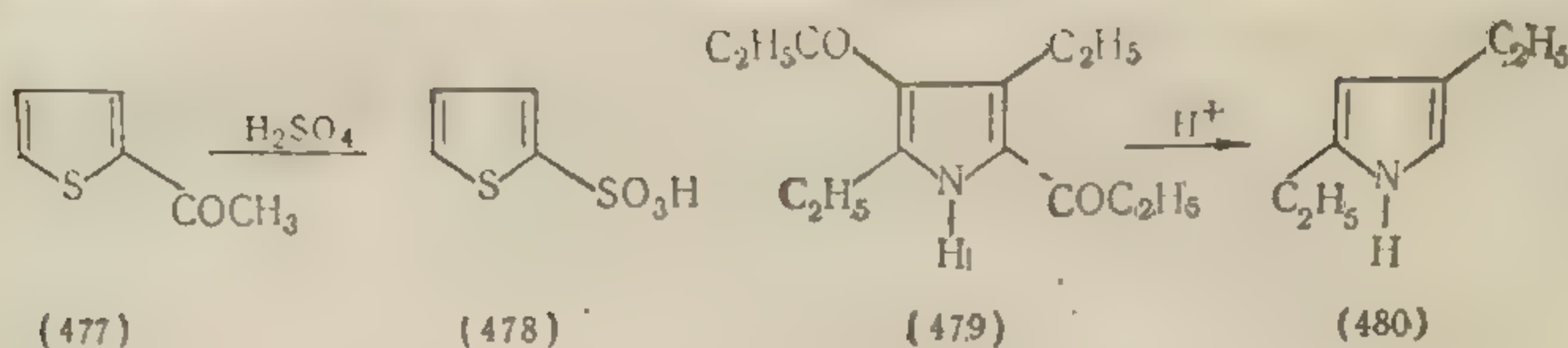
термически устойчивая кислота (472) с бромом дает соединение (473); дикарбоновая кислота (475) при обработке муравьиной кислотой образует этиопорфирин II (476). Из этих кислот обычными методами можно получить амиды, эфиры, гидразиды, азиды и нитрилы. Тиофены дают устойчивые хлорангидриды кислот, фураны — неустойчивые, а производные пиррола, не имеющие заместителей по атому азота, совсем не образуют их. Пиррол-2-карбоновые кислоты при нагревании с уксусным ангидридом дают продукты реакции типа (474). В ряду пиррола эфирные группы, находящиеся в α -положении к атому азота, более легко гидролизуются щелочами, если же эти группы находятся в β -положении, то они легче гидролизуются кислотами. Например, в таких соединениях как диэтиловый эфир 2,4-диметилпиррол-3,5-дикарбоновая кислота (157, стр. 161), карбоксигруппа может быть избирательно гидролизована и, если это необходимо, удалена декарбоксилированием. Примерами соединений, которые можно получать путем обычных превращений кислот или их производных, являются 3-ацетилтиофен (с диметилкадмием и хлорангидридом кислоты), 2-аминотетрагидрофуран (гидрирование нитрила водородом над никелем) и 3-амино-2,4-диметилфуран (по реакции Курциуса).

Альдегиды и кетоны. Альдегиды по реакциям формильных групп очень напоминают бензальдегид.



Фурфурол элиминирует окись углерода при пиролизе над никелем с образованием фурана. Кетоны, как правило, также ведут себя подобно своим бензольным аналогам. Однако некоторые ацильные группы, присоединенные к пирролу, легко элиминируются электрофильными агентами, как это происходит при превращениях (477 \rightarrow 478) и (479 \rightarrow 480).

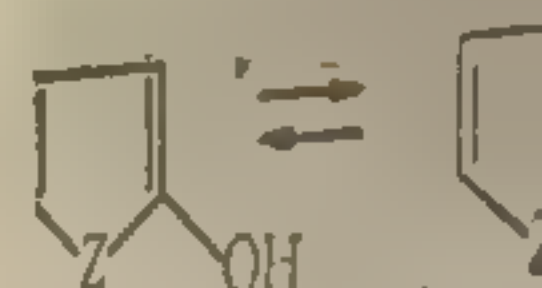
Винильные группы. Винильные группы очень легко реагируют с электрофильными агентами, так как электроны могут быть заимствованы из гетероциклического кольца (481). Реакции этого типа известны для винилпирролов [15, 16] (пример: 482 \rightarrow 483, 484).



N-Замещенные пирролы. Алкильные, арильные и ацильные группы мигрируют при пиролизе в положение 2 (например, см.

схема 4-1
иные количественно
различаются (X)
альдегидов, кетов
единения (X)
той подобно пере
раз метиланилин

РЕАКЦИИ ОКСИ



(493) (494)



(495)

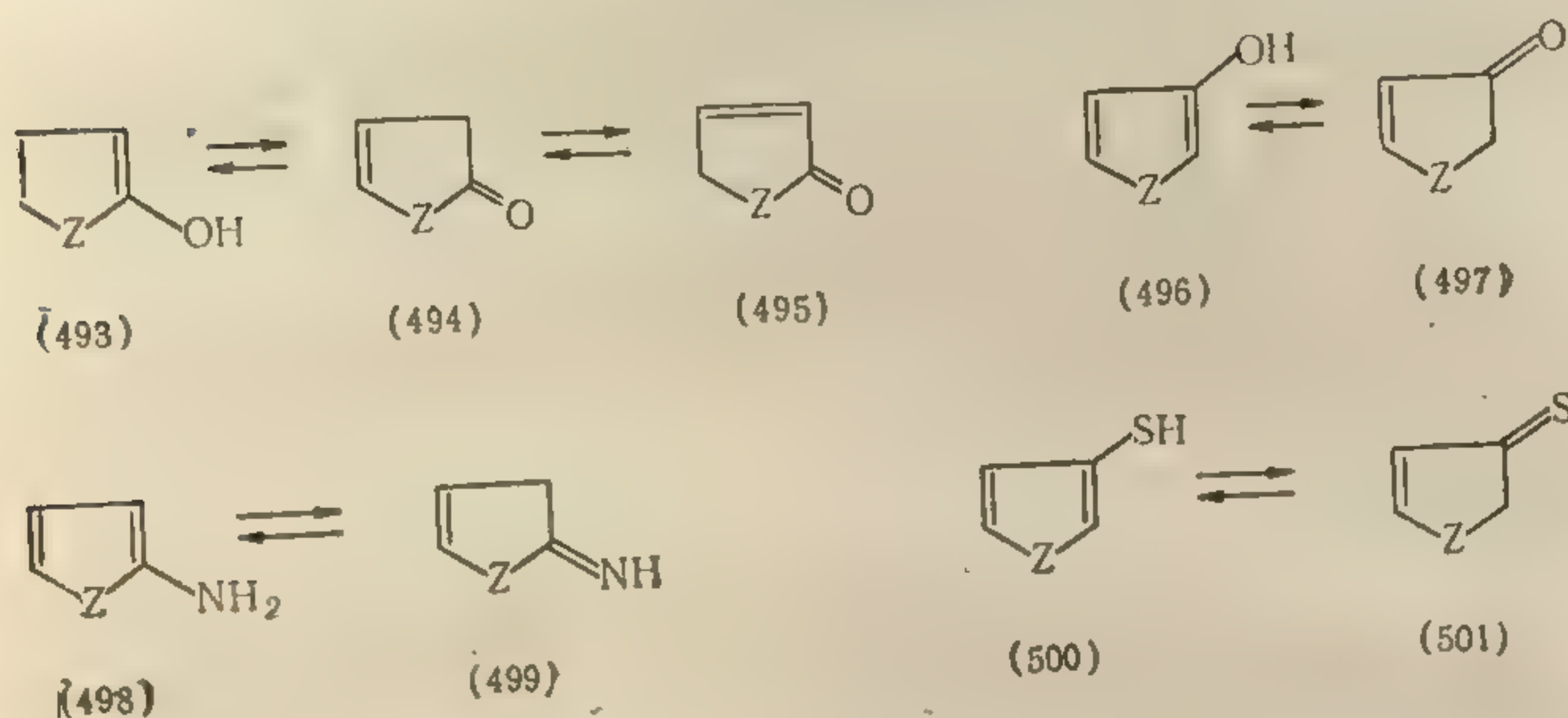
Окисипроизводные
томерны с соответс
495 и 497). Амино
ным образом (при
форме (493 или 49
отношению к эле
чем у родоначаль
или 497) они явля
способных винилс
является неожида
производные тиоф
неустойчивы и ма
ных в этом разде
ным.



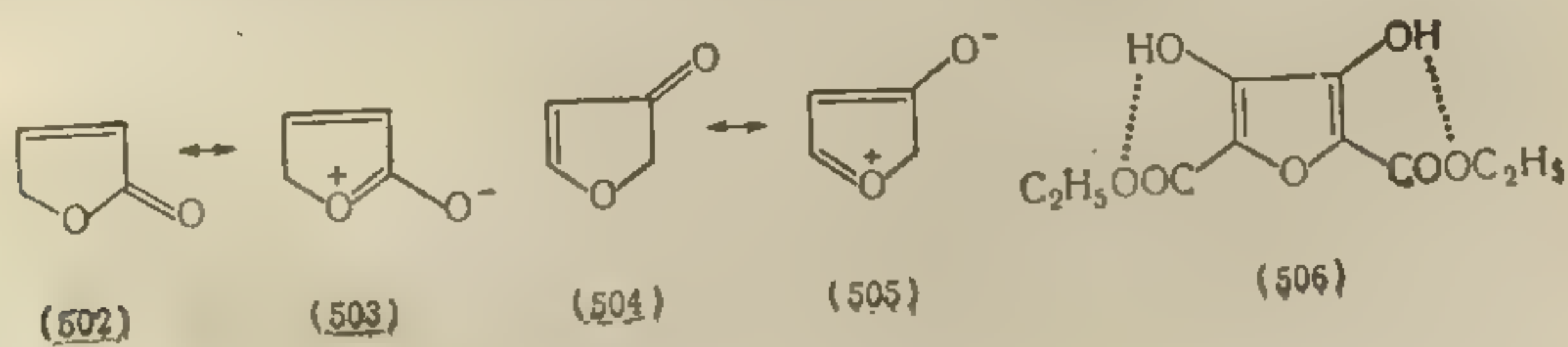
(502)

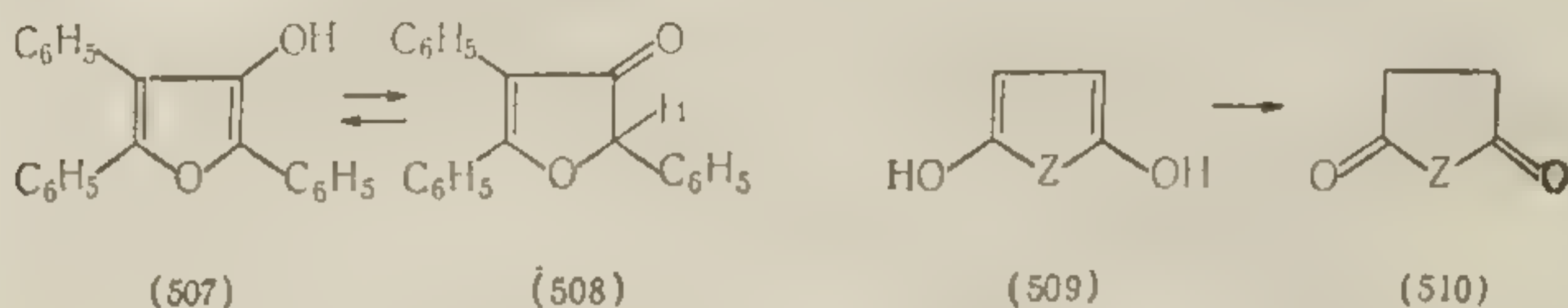
схемы 485—490). В некоторых случаях образуются также небольшие количества 3-замещенных. N-Ацилпирролы очень легко гидролизуются ($\text{NaOH}-\text{H}_2\text{O}$, 20°) и при восстановлении $[\text{LiAlH}_4]$ дают альдегиды, соответствующие ацильной группе. Превращение соединения (491) в соединение (492) при обработке соляной кислотой подобно перегруппировке N-нитрозо-N-метиланилина в *n*-нитрозометиланилин по Фишеру — Хеппу.

РЕАКЦИИ ОКСИ- И АМИНОПРОИЗВОДНЫХ И РОДСТВЕННЫХ ИМ СОЕДИНЕНИЙ



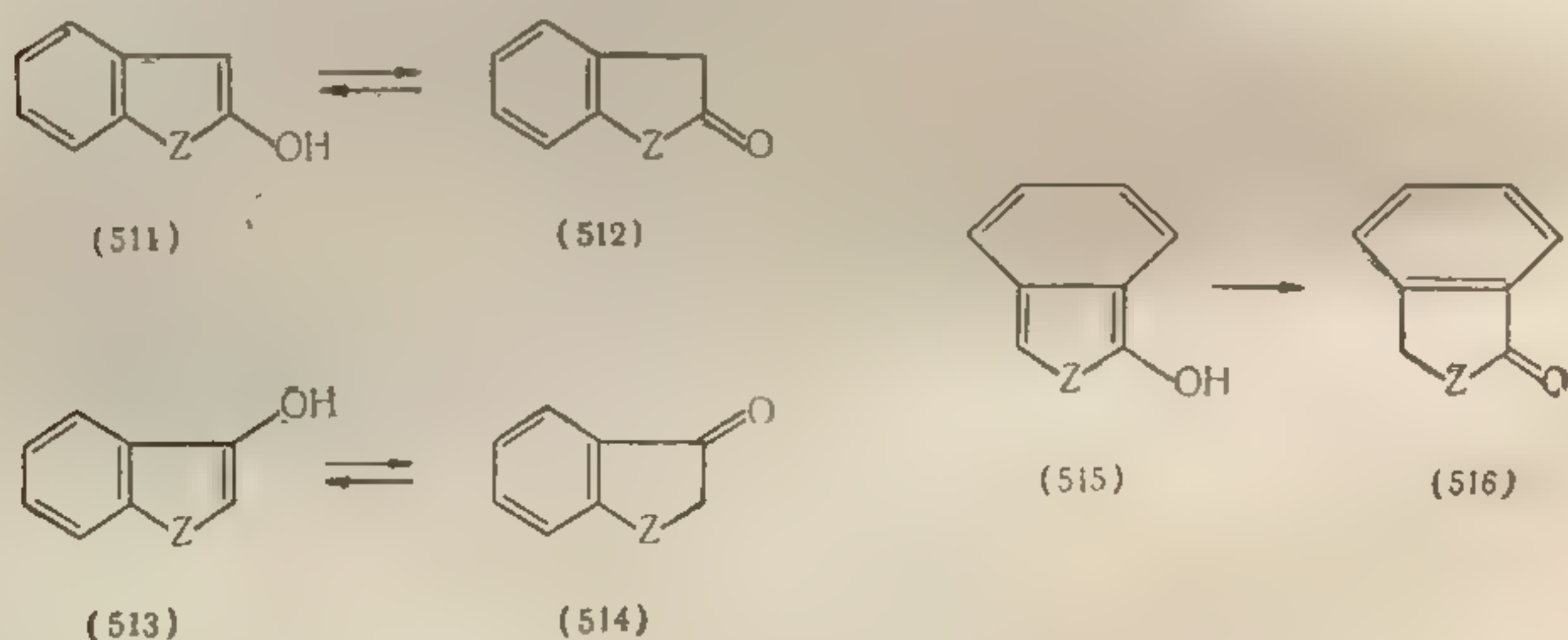
Оксипроизводные тиафена, пиррола и фурана (493 и 496) таутомерны с соответствующими неароматическими формами (494, 495 и 497). Амино- и меркаптопроизводные таутомерны аналогичным образом (примеры: $498 \rightleftharpoons 499$; $500 \rightleftharpoons 501$). В енольной форме (493 или 496) реакционная способность этих соединений по отношению к электрофильным агентам должна быть даже выше, чем у родоначальных гетероциклов; в карбонильной форме (494 или 497) они являются циклическими аналогами очень реакционноспособных винилсульфидов, аминов и сложных эфиров. Поэтому не является неожиданным то, что моноциклические окси- и аминопроизводные тиафена, пиррола и фурана трудно доступны, очень неустойчивы и мало известны; большинство примеров, приведенных в этом разделе, относится к более доступным бензопроизводным.





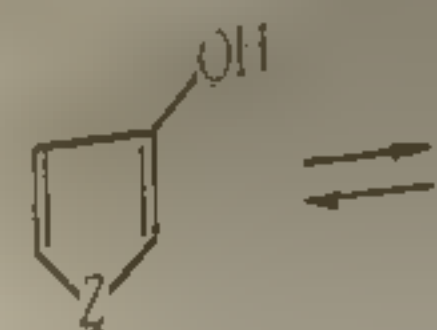
Соотношение таутомерных форм, находящихся в равновесии, зависит от относительной устойчивости двух форм: енольная форма (493 или 496) обладает степенью сопряжения ароматического кольца, карбонильные формы (494 и 495) имеют строение тиоэфирной, амидной или сложноэфирной группы (ср. 502 ↔ 503), а сопряжение связей структуры (497) типично для винилогов тиоэфиров, амидов или сложных эфиров (ср. 504 ↔ 505).

Наименьшая выровненность связей гетероциклического кольца свойственна фурану (см. стр. 165); данные, полученные с помощью физических методов (спектры, см. стр. 270), показывают, что α-оксифураны существуют не как таковые, а в виде ненасыщенных γ-лактонов (494 и 495; Z = O). Известны α, β- (494; Z = O) и β, γ-ненасыщенные лактоны (495; Z = O); при обработке триэтиламином они превращаются в равновесную смесь, содержащую главным образом α, β-ненасыщенный лактон. β-Оксифураны могут существовать при равновесии в виде сравнимых количеств обоих изомеров (пример: 507 ↔ 508); электроноакцепторные группы стабилизируют оксиформу (506). Инфракрасные спектры (см. стр. 270) показывают, что 2- и 3-окситиофены существуют в виде смеси; 2-окситиофены находятся преимущественно в виде тиолактона (494 и 495; Z = S), а 3-окситиофены — в двух формах (496 и 497; Z = S) в сравнимых количествах [17]. Вероятно, оксипирролы ведут себя подобным образом [18]. Соединения с оксигруппами в положениях 2 и 5 (509) находятся практически в кетоформе (510).

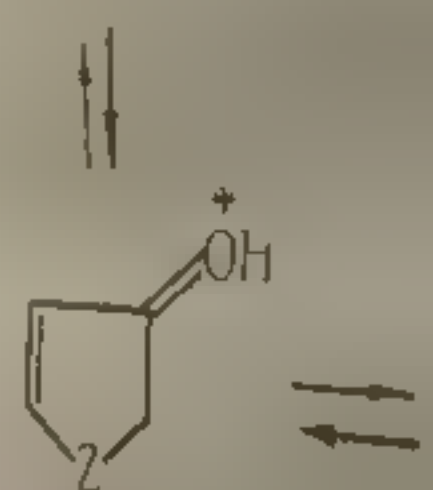


Таутомерные формы монооксимонобензопроизводных показаны на схемах (511—516). Сопряжение связей ароматической системы

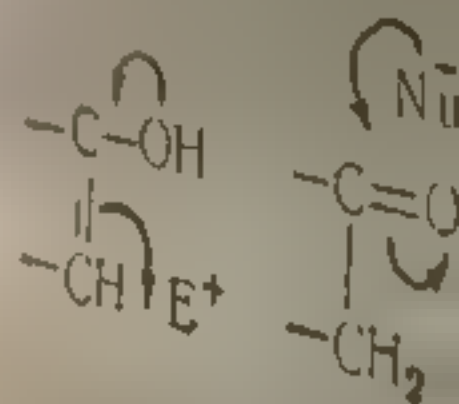
в пятичленном...
сопряжения...
ме (516). В...
сопряжение...
сопряжение...
единицы (514)...
дествуют больш...
дола (42), поско...
оксидола с пом...
единения типа (51...
форм (513 и 514).



(517)



(521)

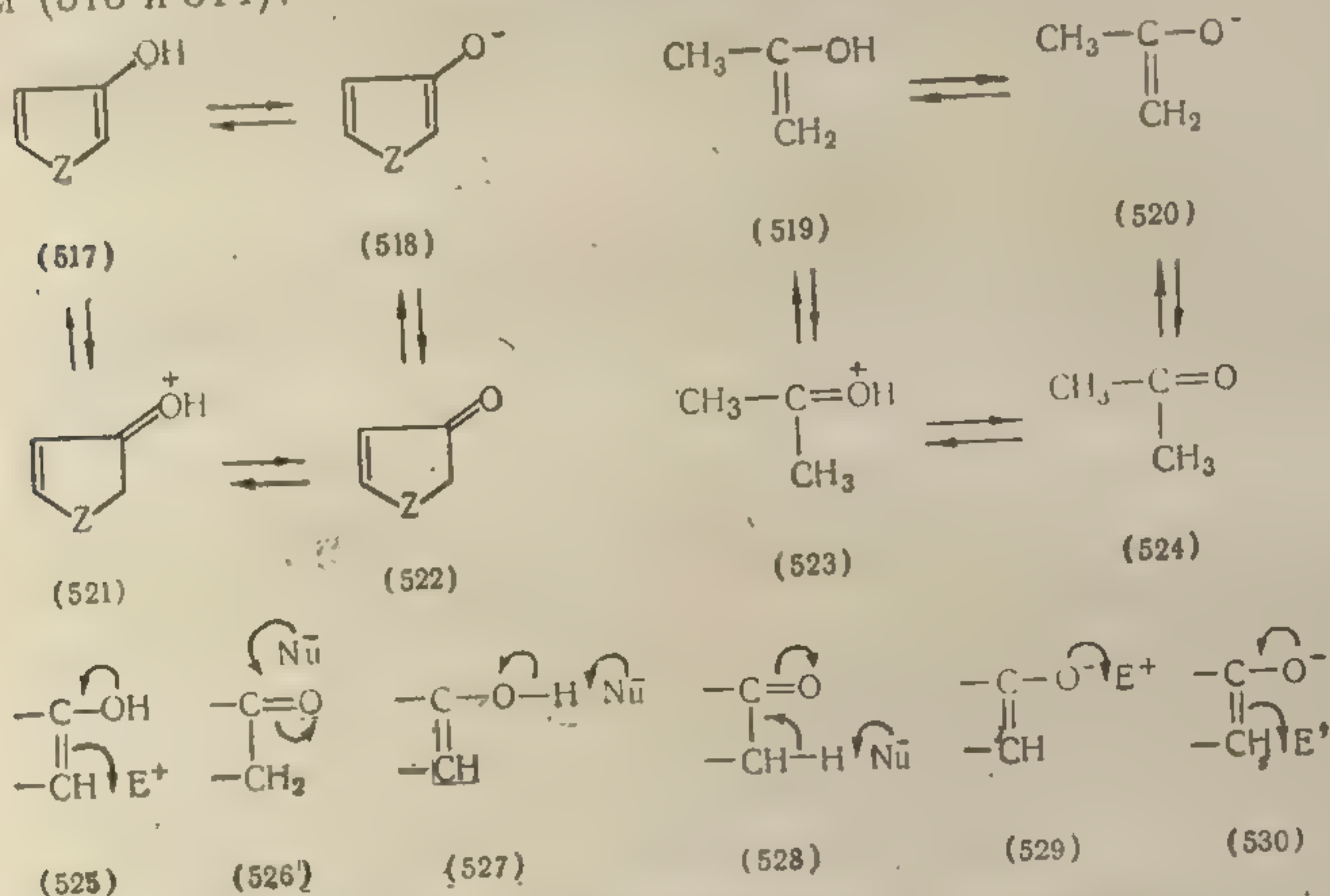


(525)

(526)

Взаимные пре...
в этих гетероцик...
катион (например...
формы (524) аце...
или (523). Реакц...
ий аналогичны р...
действуют с э...
формы — с нукле...
мы могут реагир...
легко реагирует...
и по углероду (...
удобно также (...
типа (531—534)...
туры, формально...
свойствам. Этог...
ридных и диокс...

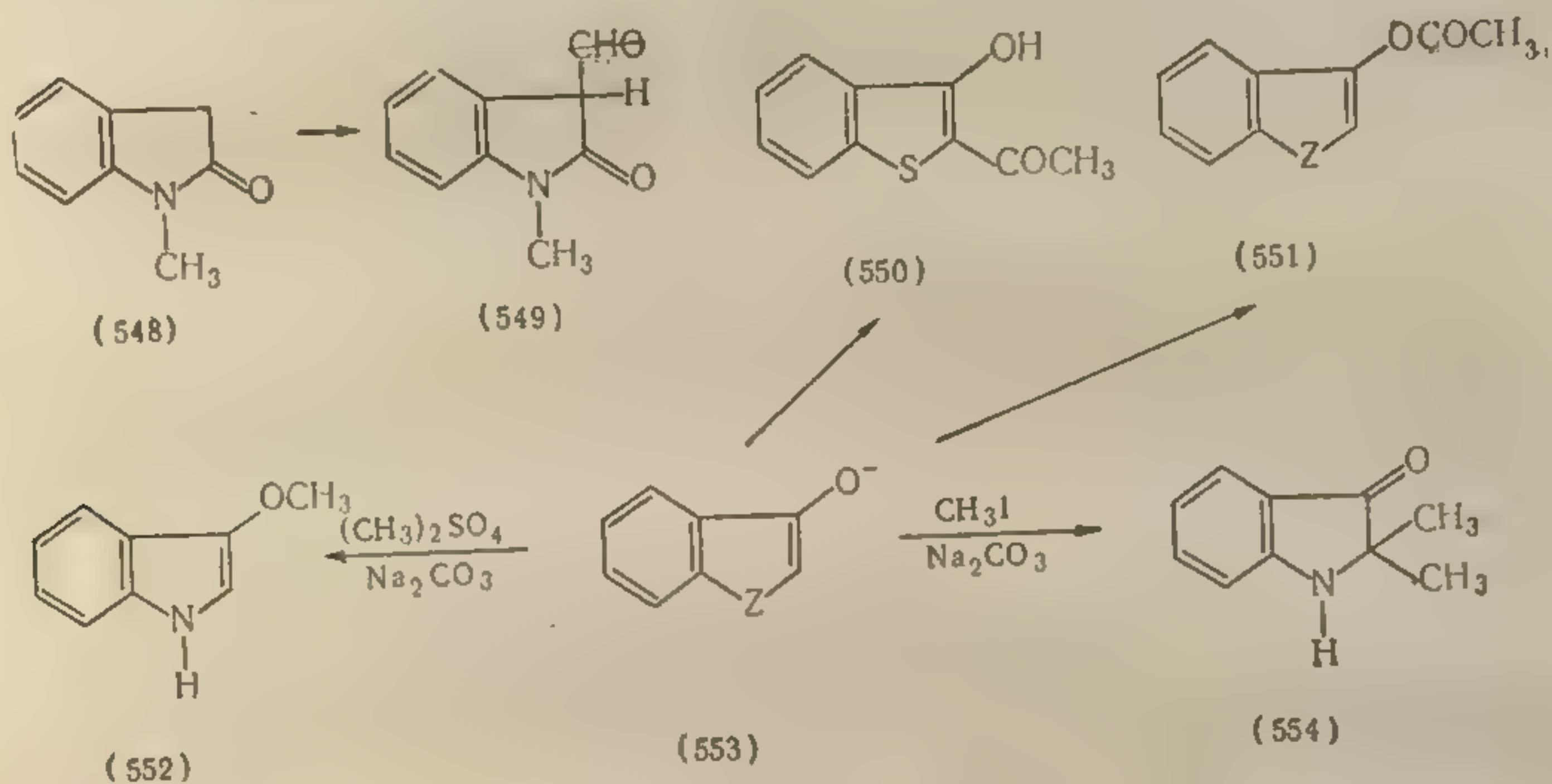
в пятичленном гетероцикле соединения типа (515) не превышает сопряжение связей бензола (см. стр. 165), и они существуют в форме (516). В соединениях (511) и (513) проявляется дополнительное сопряжение благодаря конденсации гетероциклического кольца, но сопряжение между гетероатомом и карбонильной группой в соединении (514) меньше, чем в (512). Соединения типа (511) существуют большей частью в форме (512) [показано для диоксинадола (42), поскольку он получен в оптически активной форме, и оксиндола с помощью инфракрасных спектров, стр. 270 [19]; соединения типа (513), по-видимому, существуют в виде смеси обеих форм (513 и 514).



Взаимные превращения гидроксильных и карбонильных форм в этих гетероциклах происходят через анион (например 518) или катион (например 521) точно так же, как енольная (519) и кето-формы (524) ацетона взаимно превращаются через ионы (520) или (523). Реакции различных форм гетероциклических соединений аналогичны реакциям ацетона; гидроксильные формы взаимодействуют с электрофильными агентами (525), а карбонильные формы — с нуклеофильными агентами (526); кроме того, обе формы могут терять протон (527, 528), образуя анион, который очень легко реагирует с электрофильными агентами по кислороду (529) или по углероду (530).

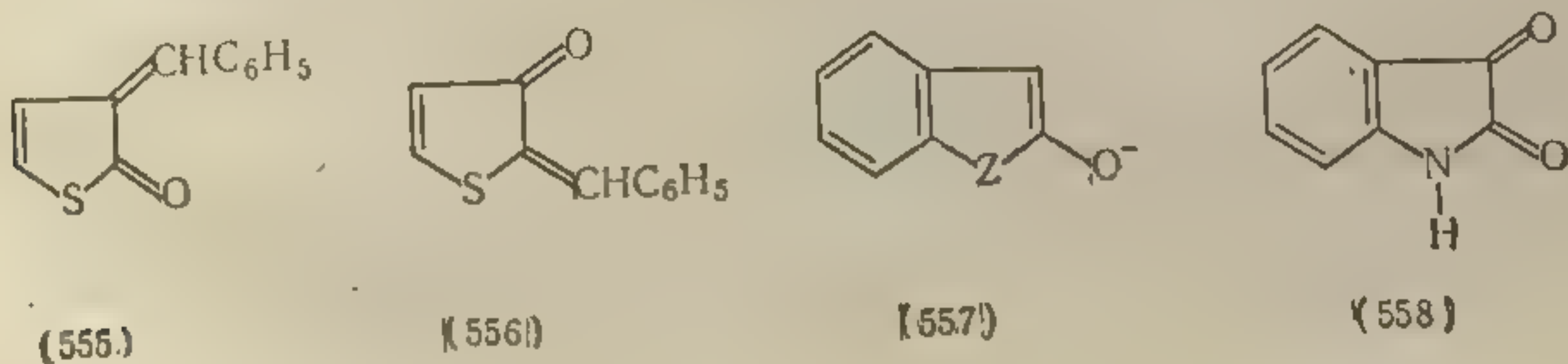
Удобно также рассмотреть в этом разделе реакции соединений типа (531—534). Соединения типа (531) и (532) образуют структуры, формально подобные хинонам, но мало похожие на них по свойствам; этого следовало ожидать ввиду различия диоксибензозидных и диоксигетероциклических производных.

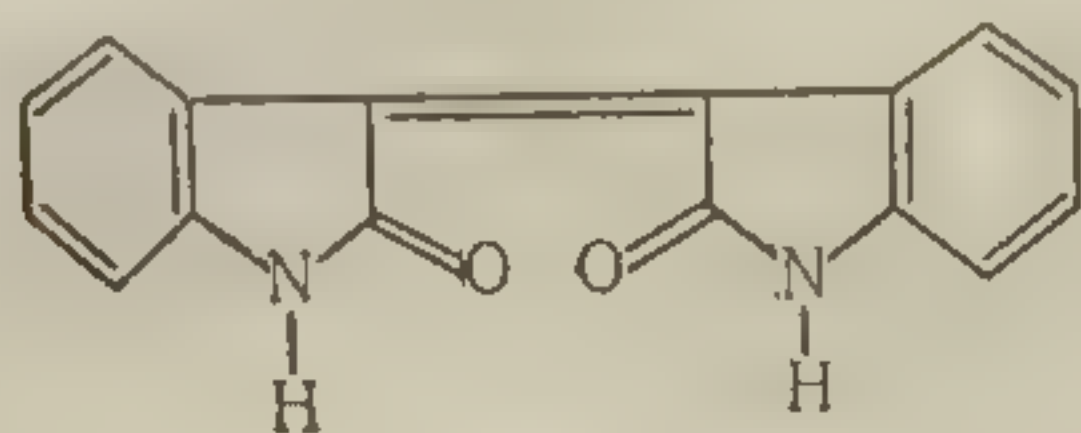
Реакции анионов. Эти гетероциклические соединения вступают в реакции, аналогичные реакциям енольного аниона ацетона. Сюда относятся конденсация Кляйзена со сложными эфирами (540 → 541), алкилирование алкилгалогенидами по атому углерода или кислорода (542, 543), альдольная конденсация с альдегидами и кетонами с образованием оксисоединений (544 → 546), которые обычно самопроизвольно отщепляют воду (посредством реакции, обратной реакции Михаэля) и дают ненасыщенные соединения (547).



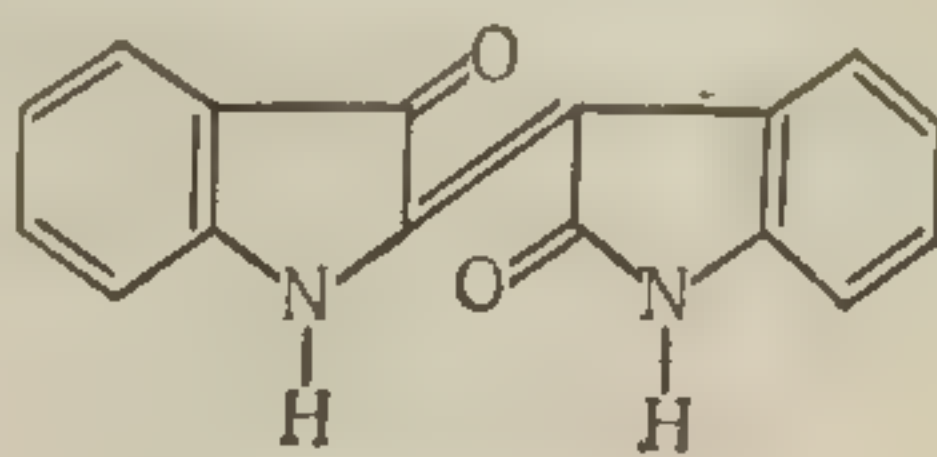
Примерами конденсации Кляйзена могут быть реакции [(548) + HCOOC₂H₅ → (549)] и [(553; Z = S) + CH₃COOC₂H₅ → (550)]. Алкилирование индоксила (553; Z = NH) приводит к структуре (552) или (554); ацилированием уксусным ангидридом или хлористым ацетилом индоксила, а также его O- и S-аналогов получают O-ацетильные соединения (553 → 551).

Можно привести следующие примеры реакций альдольного типа. 2- и 3-Окситиофены с бензальдегидом образуют соответственно соединения (555) и (556). Анионы, образующиеся из оксиндола и индоксила, а также их O- и S-аналоги (557, 553; Z = NH, O, S) конденсируются с реакционноспособными карбоксильными соединениями; например, оксиндол (557; Z = NH) и индоксил (553; Z = NH) с изатином (558) образуют соответственно

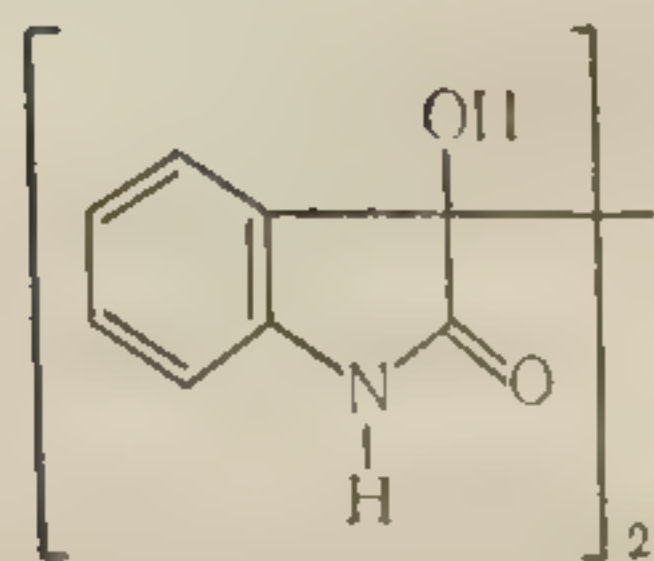




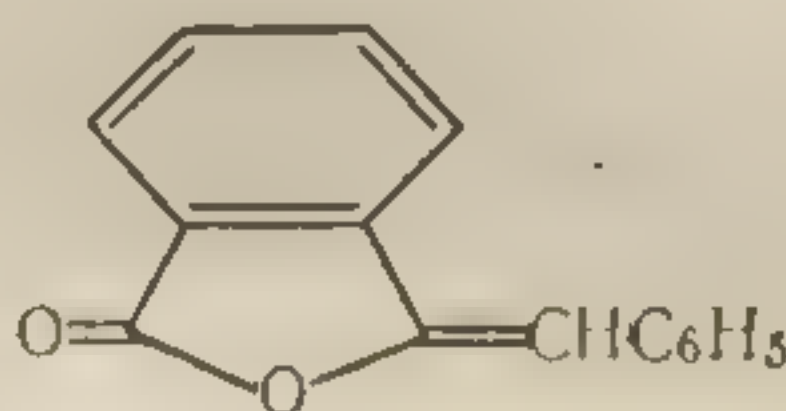
(559)



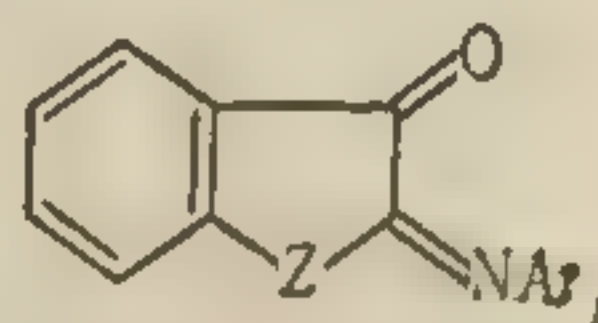
(560)



(561)



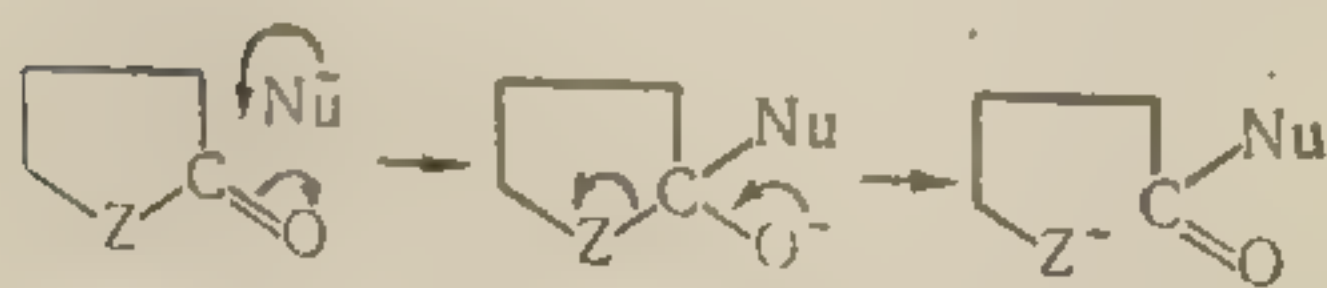
(562)



(563)

изсиндиг (559) и индирубин (560); если вода не может отщепляться, то получаются соединения типа (546); диоксиндол (42; стр. 150) с изатином образуют изатиды (561). Фталид (57, $Z = O$, стр. 152) и бензальдегид дают соединение (562). Аналогичные реакции протекают с ароматическими нитрозосоединениями; так, индоксил и его O- и S-аналоги превращаются в соединения типа (563).

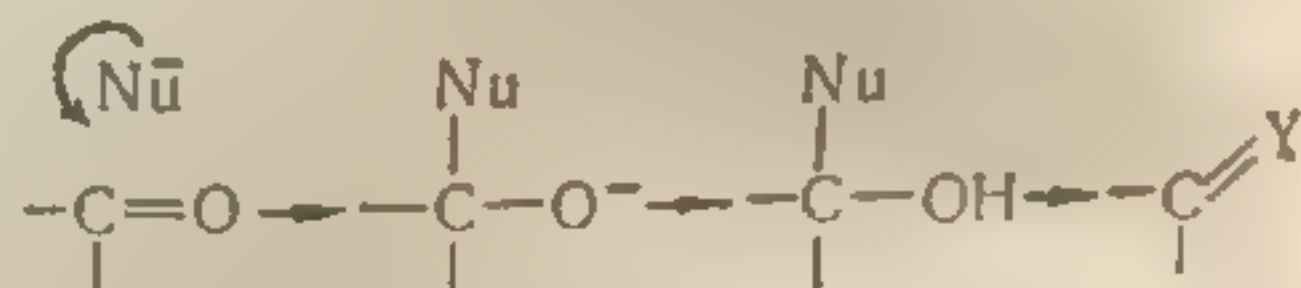
Реакции карбонильных соединений. Нуклеофильные агенты атакуют углеродный атом карбонильной группы; дальнейшее течение этой реакции аналогично реакциям алифатических соедине-



(564)

(565)

(566)



(567)

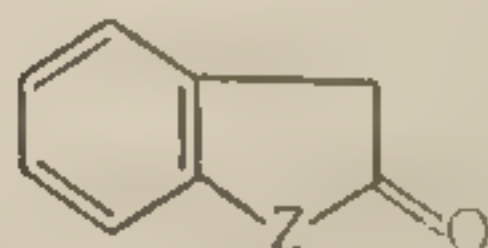
(568)

(569)

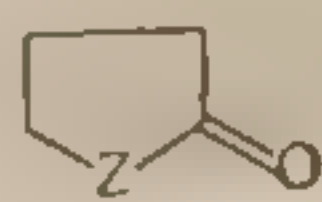
(570)



(571)



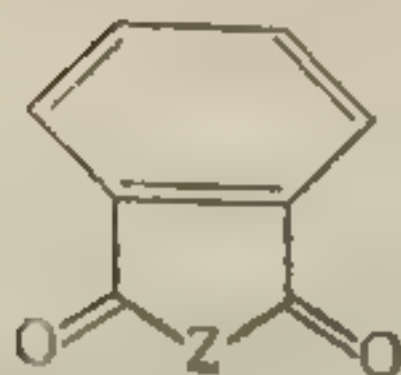
(572)



(573)



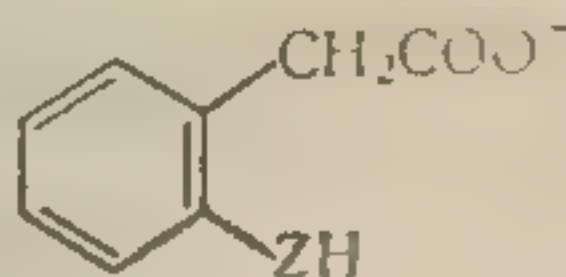
(574)



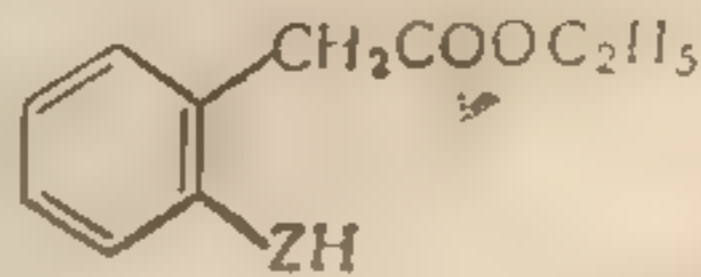
(575)



(576)



(577)



(578)

ний. Если карбонильная группа находится не рядом с атомом углерода, то самопроизвольно рассматриваются условия.

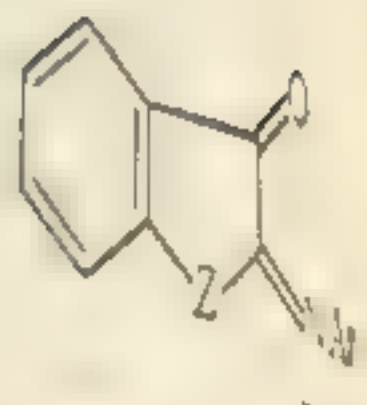
Размыкание кольца при обретении отрицательного заряда зависит от положения (например, 57) и типа ангидрида ($Z = O, NH$) в результате размыкания кольца, ведущее к образованию 1,4-диоксида (см. 22, стр. 150) значение для вида сернистого аналога, которое обратимо с раскрытием цикла, о котором (пример: 578). $Z = NH$ идут по пути размыкания кольца; на натром получают (стр. 39). Лактон (стр. 196; 573) так реагирует в более соответствующих условиях. Существует не только находящаяся в равновесии с нуклеофильными агентами этого типа фталей (583) (стр. 39, синтез в количестве случаев $Y = C_6H_4OH$) могут подвергаться разложению в меньшей степени, чем карбонильные соединения, присутствующие

ний. Если карбонильная группа и гетероатом занимают соседние положения, кольцо обычно размыкается (564 → 566); если же они находятся не рядом, то происходит присоединение по карбонильному атому углерода (567 → 569), в результате которого часто самопроизвольно отщепляется вода и образуется соединение (570). Рассматриваются реакции карбонильной группы в тех и других условиях.

Размыкание кольца нуклеофильными агентами связано с приобретением отрицательного заряда группой Z: легкость этого перехода зависит от природы гетероатома ($S > O \gg NH$) и типа кольца (например, 571 > 572 > 573). Янтарный, малеиновый и фталевый ангидриды и соответствующие имидазы (571, 574, 575; Z = O, NH) ведут себя так же, как их ацетильные аналоги. Размыкание кольца во фталимиде (575; Z = NR) гидразином, приводящее к образованию первичного аминсоединения и фталазиндиона-1,4 (см. 22, стр. 117) (реакция Инга — Манске), имеет важное значение для видоизменения синтеза Габриэля. Кумаранон-2, его сернистый аналог (572; Z = O, S) и дионы (576; Z = O, S) реагируют обратимо с гидроксильными и алкоксильными ионами с раскрытием цикла, образуя соли (пример: 577) и сложные эфиры (пример: 578). Соответствующие реакции с оксиндолом (572; Z = NH) идут гораздо труднее, но в случае изатина (576; Z = NH) наличие второй карбоксильной группы облегчает размыкание кольца; например, при обработке соединения (576) едким натром получают изатинат натрия (см. реакцию Пфитцингера, стр. 39). Лактонные кольца (примеры: 502, стр. 195; 516, стр. 196; 573) также обратимо размыкаются при обработке едким натром или содой в мягких условиях; соответствующий лактам реагирует в более жестких условиях; лактоны (516) часто дают соответствующие лактамы с аммиаком.

Существует несколько реакций, в которых карбонильная группа, находящаяся в соседнем положении с гетероатомом, реагирует с нуклеофильными агентами без размыкания кольца. В реакциях этого типа фталевый ангидрид (579) дает соединение (584), фенолфталеин (583) и таутомерный хлорангидрид кислоты (580 \rightleftharpoons 581), из которого с $AlCl_3$ в бензоле образуется соединение (582) [ср. стр. 39, синтез флуоресцеина (82, стр. 31)]. Вероятно, в большинстве случаев реакции этого типа протекают с размыканием кольца и последующим его замыканием; соединения (585) и (586; Y = C_6H_4OH) могут быть промежуточными продуктами при образовании соединений (584) и (583); фенолфталеин (583) очень легко подвергается обратимому гидролизу и дает соединение (586).

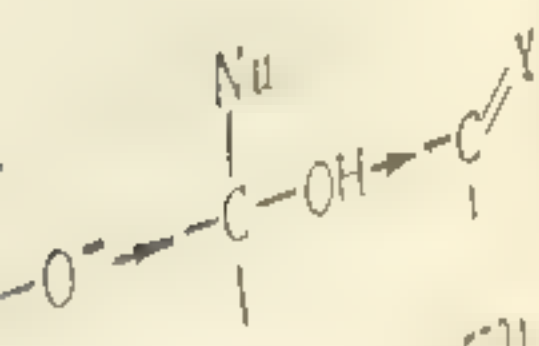
Карбонильные группы в положении, не соседнем с гетероатомом, в меньшей степени стабилизированы сопряжением (см. стр. 199) и реагируют со слабыми нуклеофильными агентами. Если в соединении присутствуют карбонильные группы обоих типов, как в (589;



(563)

Не может стать
диоксиндолом.
Галид (57, Z = C
Аналогичные ре-
соединения типа

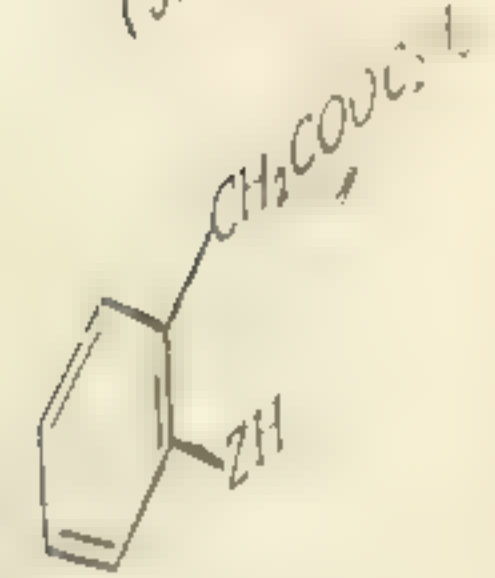
фильные агенты
дальнейшее те-
тических соедине-



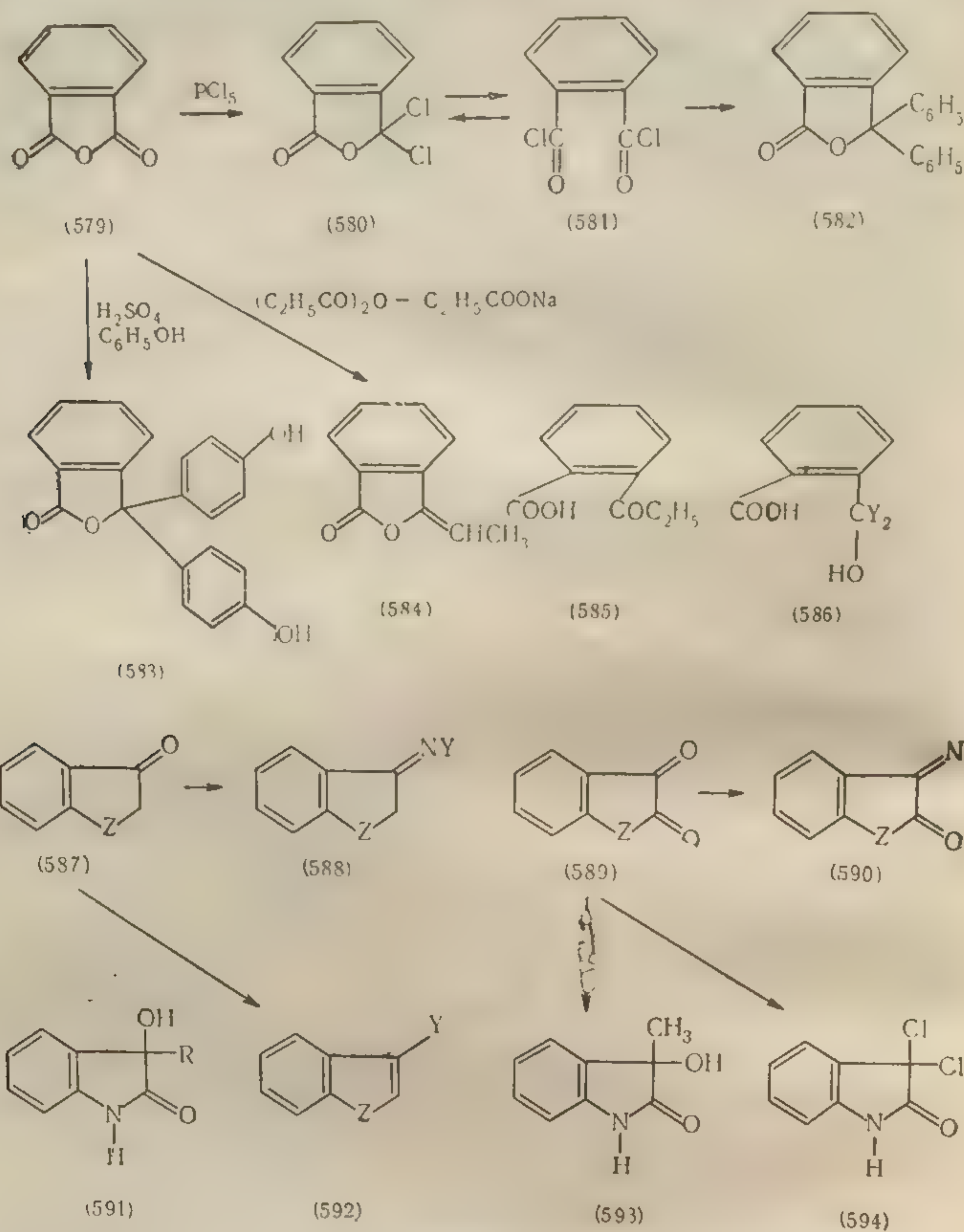
(569)



(574)



(578)

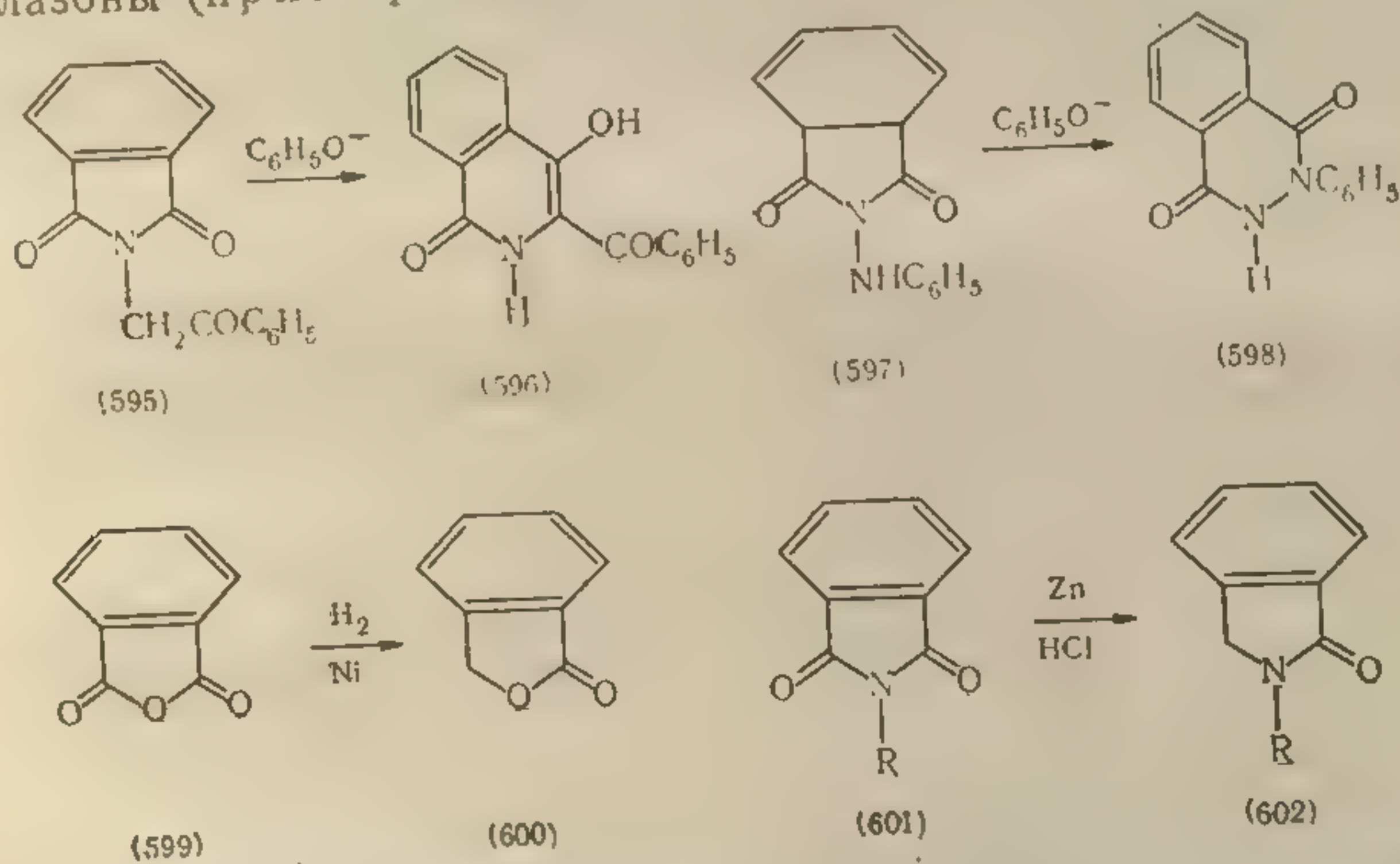


$\text{Z} = \text{O}, \text{NH}$), то атакуется преимущественно та карбонильная группа, которая не находится в соседнем положении с гетероатомом; в соединении (589; $\text{Z} = \text{S}$) может быть атакована любая карбонильная группа. Например, индоксил, изатин и их O- или S-аналоги (587, 589) реагируют с гидросиламином, гидразином, фенилгидразином, семикарбазидом, анилином и т. д., образуя оксимы, гидразоны, фенилгидразоны, семикарбазоны, анилы и т. д. (587 \rightarrow 588; 589 \rightarrow 590). Реакционноспособная карбонильная группа, находящаяся в соединениях типа (589) в положении 3, всту-

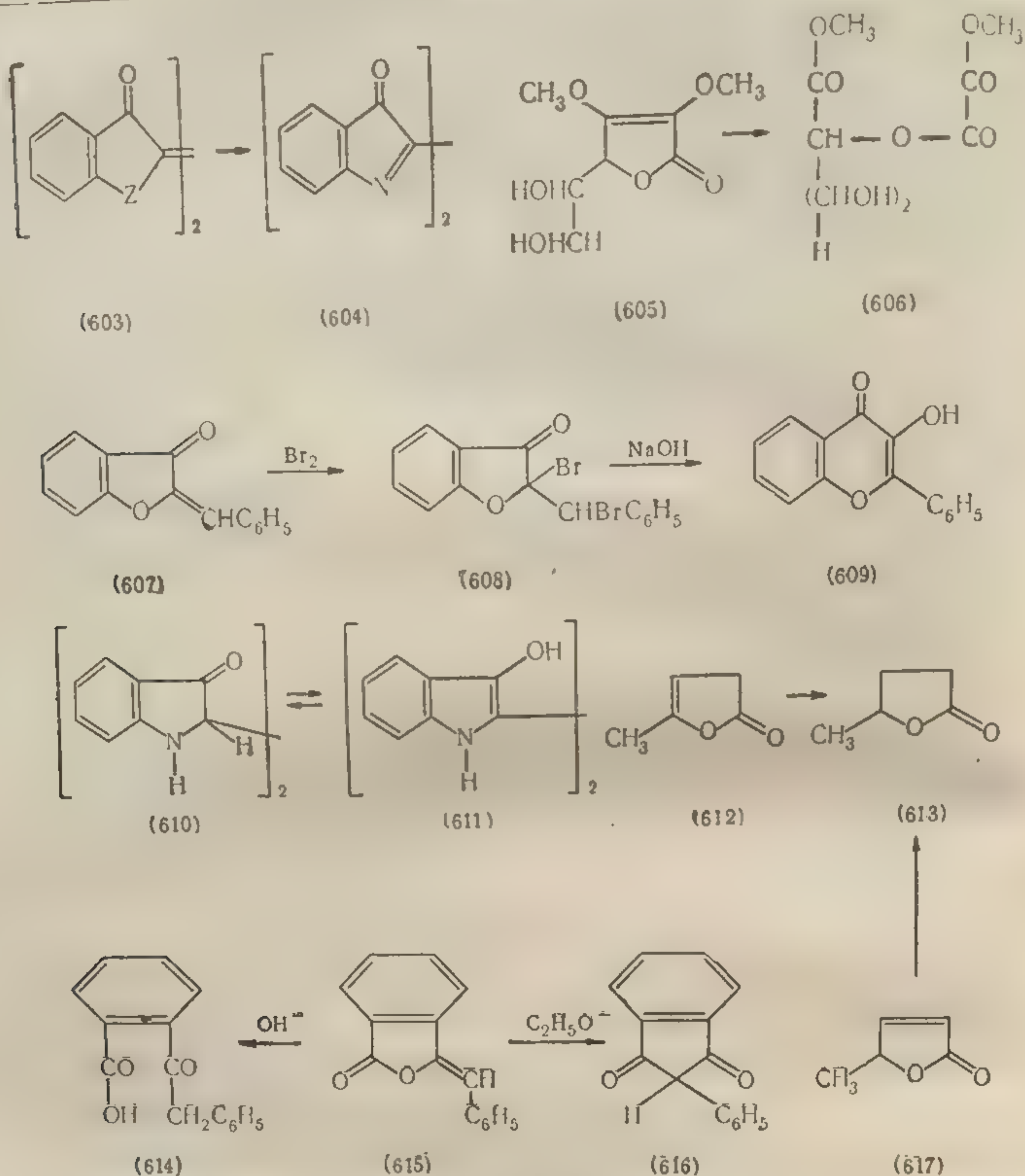
Восстановлен
Некоторые при
дены выше В
ная группа об
 $\rightarrow 600$; 601 \rightarrow 602
становить цинко
гидросульфата
амальгамой пати
цинком в уксу
разуется, вероя
тином (см. стр. 20

пает в альдольную конденсацию с активными метиленовыми соединениями; реакции изатина с индоксилем, оксинидолом и диоксинидолом уже упоминались (стр. 201). Реакции изатина с тиофенами аналогичны (стр. 173); другими примерами является образование веществ (591; $R = CH_2COC_6H_5$ и CH_2NO_2) из изатина с ацетофеноном и нитрометаном; при родственной реакции изатина с бензолом образуется 3,3-дифенилоксиндол (с H_2SO_4 или $ZnCl_2$ в качестве катализатора). Эти соединения взаимодействуют также с реактивами Гриньяра и галогенидами фосфора; соединение (589) дает ожидаемые продукты [например, изатин (589; $Z = NH$) с CH_3MgBr и $PCl_5 \rightarrow$ (593) и (594) соответственно], но вещества, полученные из соединения (587), легко дегидрируются или отщепляют галогеноводороды с образованием ароматических соединений (592) (иногда *in situ*).

N-(Ацилметил)фталимиды могут перегруппировываться в оксизохинолоны (пример: 595 \rightarrow 596), а N-аминофталимиды — во фталазоны (пример: 597 \rightarrow 598).



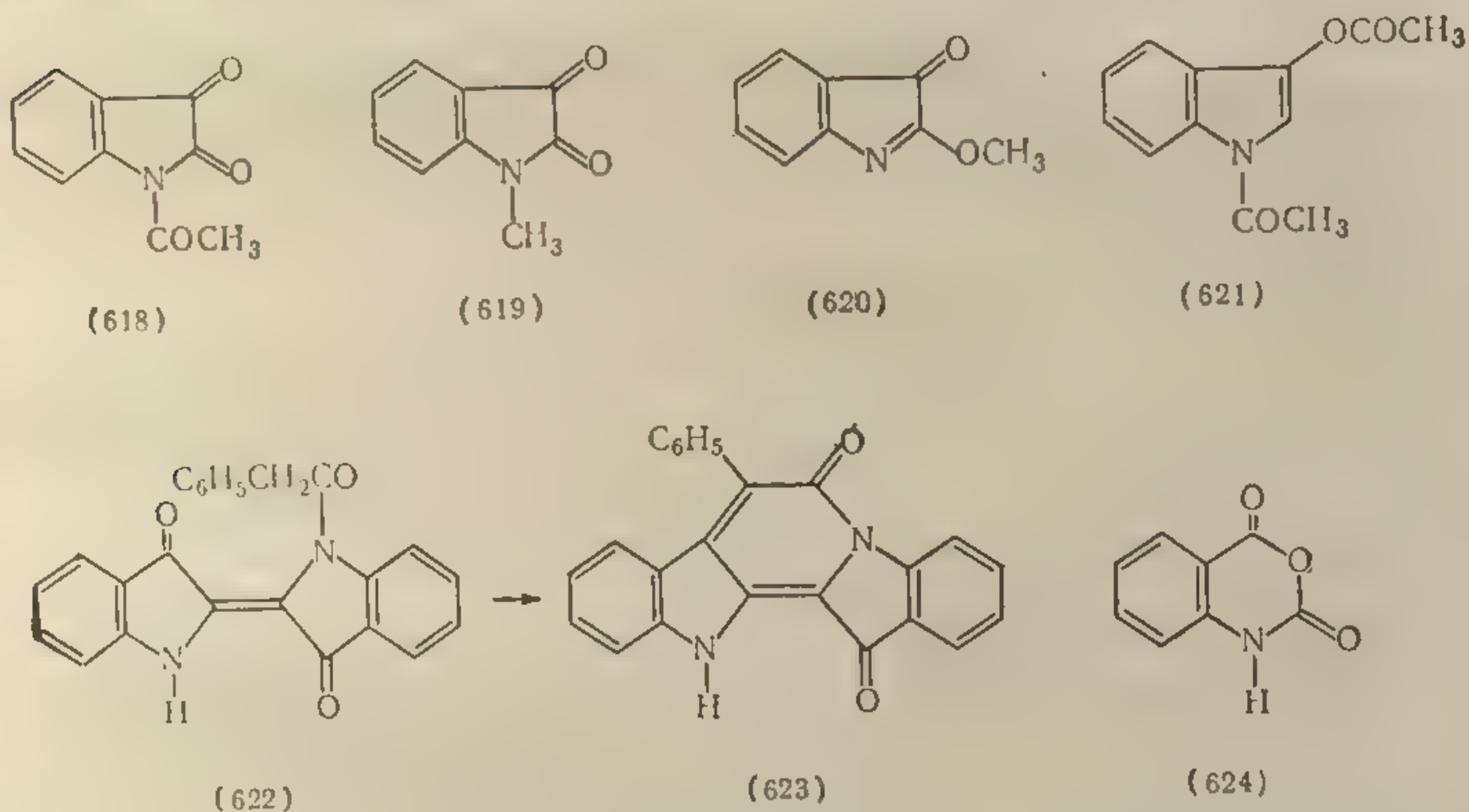
Восстановление карбонильных и гидроксильных соединений. Некоторые примеры восстановления этих соединений были приведены выше. В циклических ангидридах и имидах одна карбонильная группа обычно восстанавливается легко (примеры: 599 \rightarrow 600; 601 \rightarrow 602). Индоксил и его O- или S-аналоги можно восстановить цинком в уксусной кислоте в индол; изатин действием гидросульфата натрия восстанавливается до диоксиндола (42), амальгамой натрия или электролитически до оксиндола (40) и цинком в уксусной кислоте до изатида (561); соединение (561) образуется, вероятно, в результате конденсации диоксиндола с изатином (см. стр. 202).



Другие реакции кольца. Углерод-углеродные двойные связи можно окислить с образованием карбонильных соединений; так, индиго и тиюиндиго (603, $Z = \text{NH}, \text{S}$) под действием разбавленной азотной кислоты, хромового ангидрида, перманганата или озона образует изатин и тиюизатин (589); окисление индиго может также дать и другие продукты, например, дегидроиндиго (604). Диметилловый эфир аскорбиновой кислоты (605) при озоноллизе дает вещество (606). Присоединение электрофильных агентов к $\text{C}=\text{C}$ -связям часто происходит нормально, например, соединение (607) дает бромид (608), который может перегруппировываться в хромон (609). Двойную углерод-углеродную связь можно восстановить; например, индиго (603; $Z = \text{NH}$) с гидратом закиси железа или при восстановлении цинком в кислоте образует белое индиго

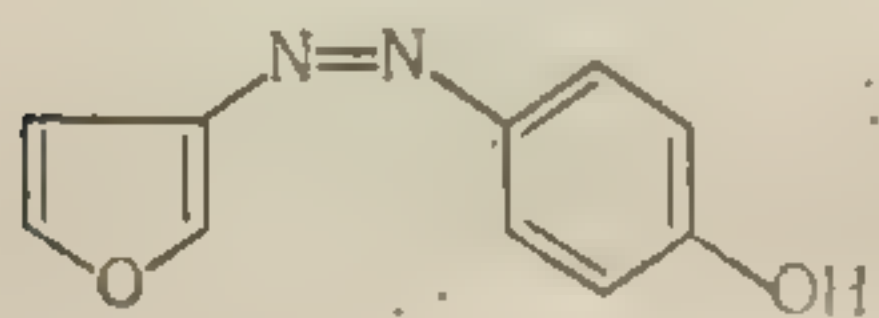
(610 \rightleftharpoons 611); тиоиндиго реагирует аналогично. При восстановлении C=C-связи, соседней с атомом кислорода кольца, может происходить также раскрытие кольца; например, соединение (612) дает (с H_2/Pt) кетон (613) и $CH_3(CH_2)_3COOH$, в то время как соединение (617) дает только (613). Если C=C-связь находится в среднем положении с гетероатомом, кольцо легко раскрывается (ср. простые и сложные виниловые эфиры). Так, соединение (615) со щелочью дает (614), но с этилатом натрия вначале образуется сложный эфир, который подвергается циклизации Дикмана и превращается в дикетон (616).

Иминогруппы кольца можно алкилировать и ацилировать; так, изатин дает с уксусным ангидридом соединение (618), а при метилировании натриевых или калиевых солей образует вещество (619). Метилирование серебряного производного дает соединение (620). Ацетилирование индоксила в жестких условиях приводит к соединению (621). При обработке индиго кипящим фенилуксусным эфиром промежуточный продукт ацилирования (622) циклизуется и дает соединение (623); вторая молекула фенилуксусного эфира может реагировать подобным образом с соединением (623). Атомы серы, находящиеся в кольце, можно окислять до сульфонов. Изатин с окисью хрома дает ангидрид изатиновой кислоты (624).

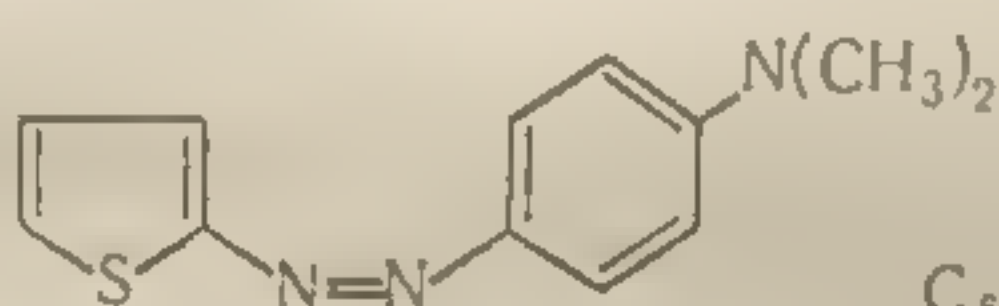


Конденсированные бензольные кольца могут вступать в реакции электрофильного замещения; например, изатин (43) и оксиндол (40) в мягких условиях нитруются, галогенируются и сульфированы в орто- и пара-положения к атому азота; индиго (45) реагирует аналогичным образом, за исключением того, что нитрование не удается провести, так как оно сопровождается окислением.

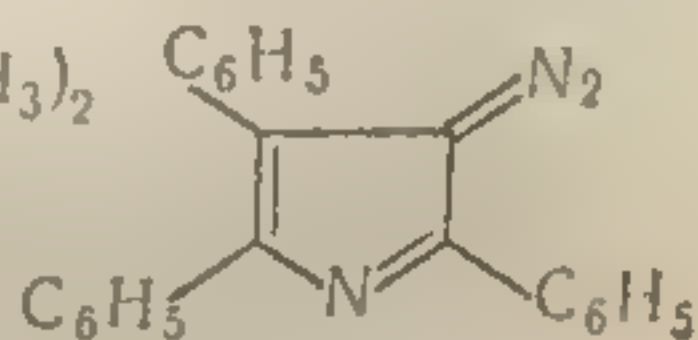
Амино- и иминосоединения. Свободные аминосоединения часто очень неустойчивы и быстро разлагаются. Потенциально таутомерные соединения реагируют как в амино-, так и иминоформе (ср. 498, 499), но имеющиеся физические данные показывают, что преобладает аминформа. Аминосоединения можно превратить в соли диазония, которые дают продукты азосочетания (примеры: 625, 626); реакции замещения типа реакций Зандмейера часто не идут. Диазотирование аминопирролов иногда дает продукты (например, 627), аналогичные диазооксидам (пример: 628), которые образуются из аминофенолов. Ацилирование аминосоединений дает устойчивые ациламинопроизводные (пример: 629).



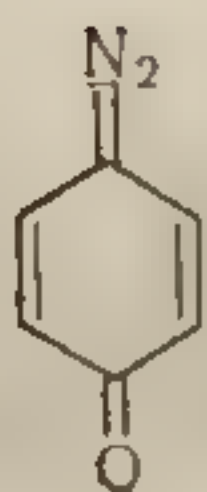
(625)



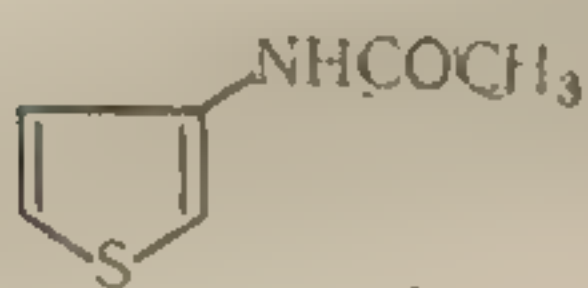
(626)



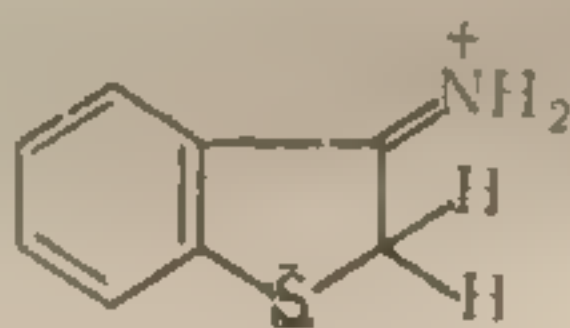
(627)



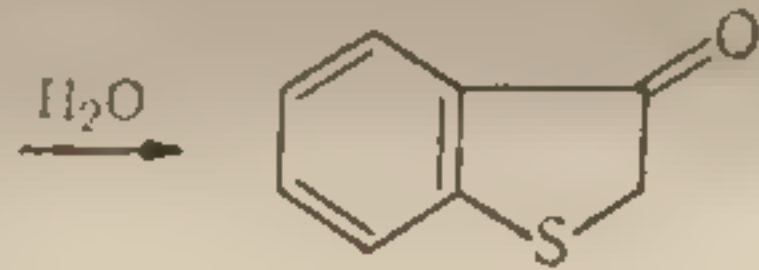
(628)



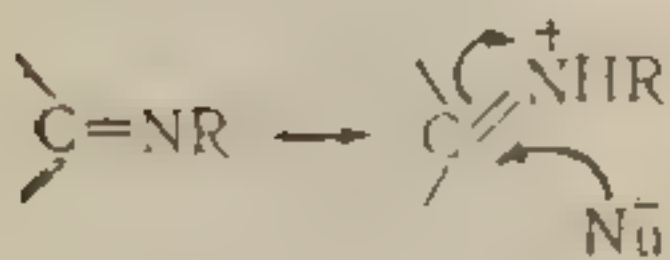
(629)



(630)

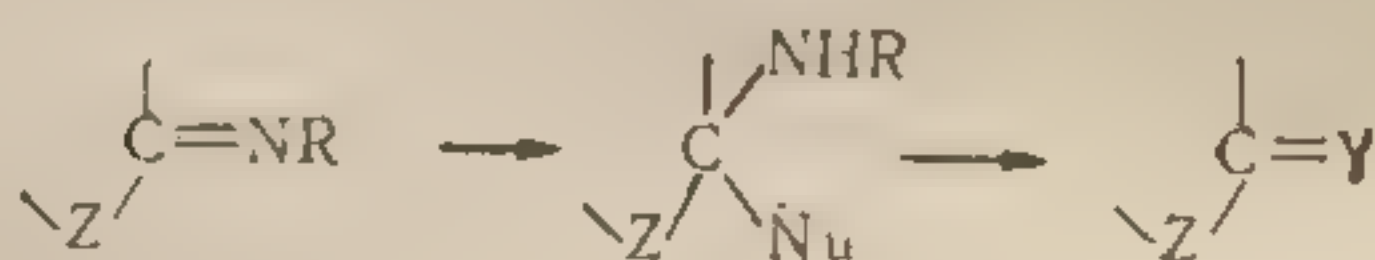


(631)



(632)

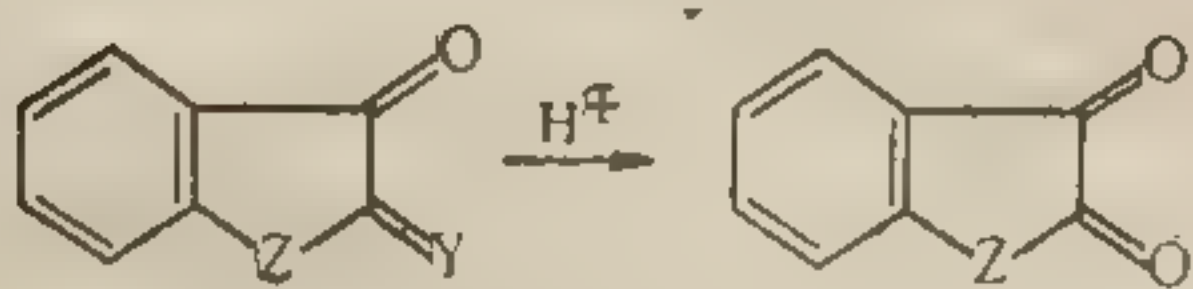
(633)



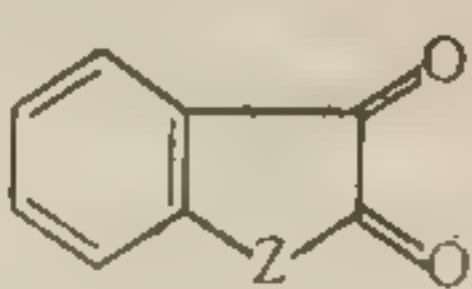
(634)

(635)

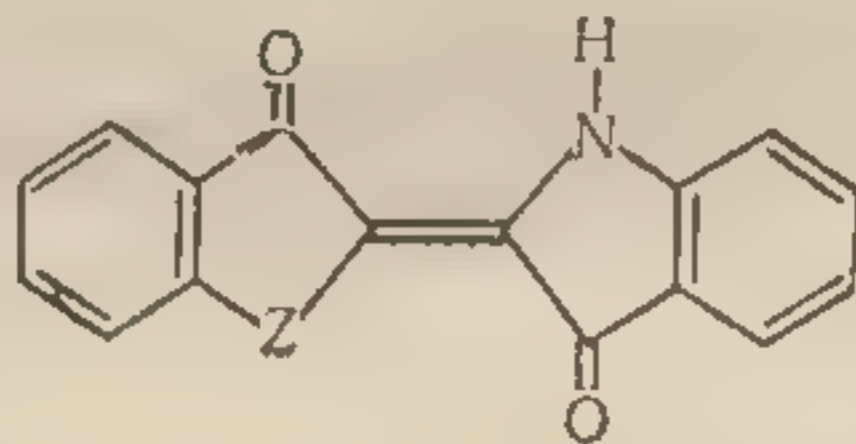
(636)



(637)



(638)



(639)

Кислотный гидролиз соответствующих карбонильных соединений (пример: 630 \rightarrow 631), вероятно, включает начальную протонизацию ядра. При мягком кислотном гидролизе иминогруппа (632) атакуется нуклеофильным агентом легче, чем карбониль-

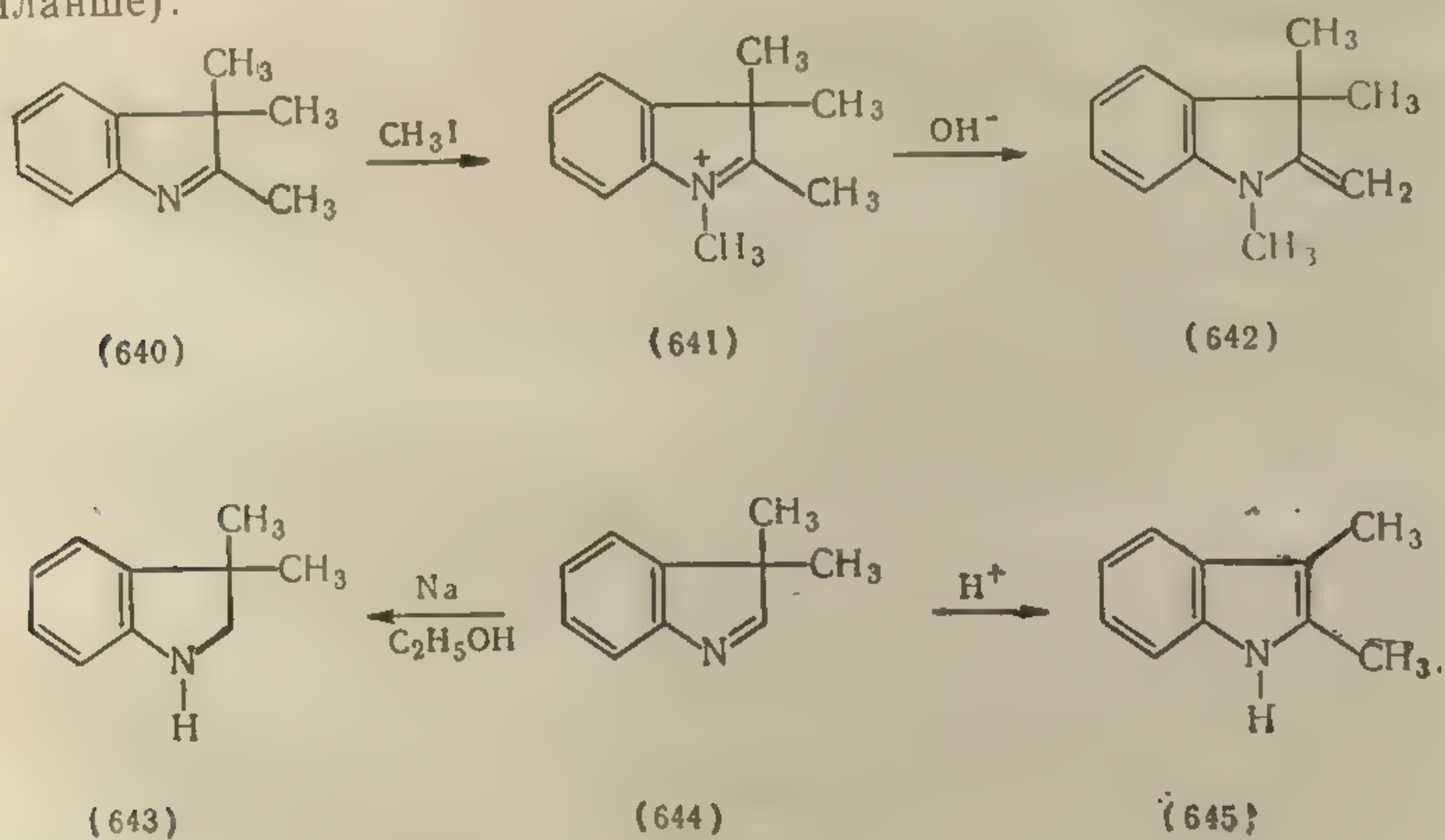
ная группа (526), так как иминогруппа может реагировать в протонизованной форме (633). Если даже иминогруппа занимает положение, соседнее с гетероатомом (634), реакция промежуточного продукта (635) приводит к соединению типа (636), а не к конденсации кольца. Соединения типа [637; Y — группа = NOH, = NC₆H₅ или = NC₆H₄N(CH₃)₂] гидролизуются в карбонильные производные (637 → 638) и реагируют с соединениями, содержащими активные метиленовые группы [пример: (637) + индоксил → (639; Z = NH, O, S)].

Тиокарбонильные соединения. Тиокарбонильные соединения (например, 637; Z = S) вступают в аналогичные реакции с образованием своих фенилиминоаналогов (637; Y = NC₆H₅ и т. д.).

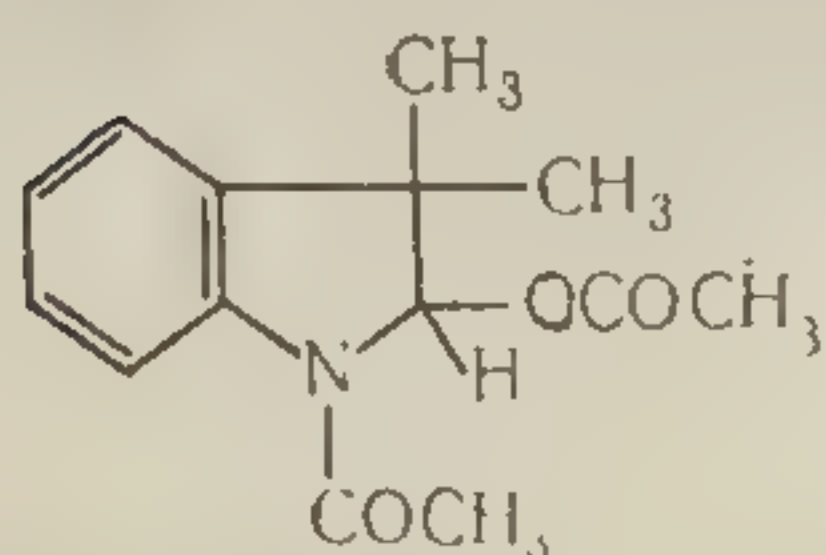
РЕАКЦИИ ДРУГИХ НЕАРОМАТИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Пирроленины и индоленины. Химия индоленинов (например, 640, 644) изучена значительно лучше, чем химия пирроленинов, и имеет больше примеров, однако рассматривать их можно также вместе с пирроленинами [производные соединений (11, 12), стр. 148].

Индоленины являются более сильными основаниями, чем индолы, поэтому, если между индоленином и индолом возможна таутомерия, преобладающей должна быть индольная форма. Они дают устойчивые хлоргидраты, желтые солеобразные пикраты и четвертичные соли (например, 641, которые дают ангидропроизводные 642). Производные индоленинов, не имеющие заместителей в положении 2 (например, 644), при продолжительном действии кислоты превращаются в индолы (644 → 645) (перегруппировка Планше).



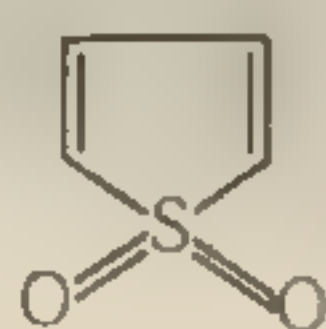
Индолины можно восстановить до индолинов (644 → 643); по двойной связи присоединяется также уксусный ангидрид и т.д. (644 → 646). Метильные группы в положении 2 [как, например, в соединении (640)] активны (ср. 2-пиколлин, стр. 79); они конденсируются с бензальдегидом и легко окисляются в карбоксильные группы.



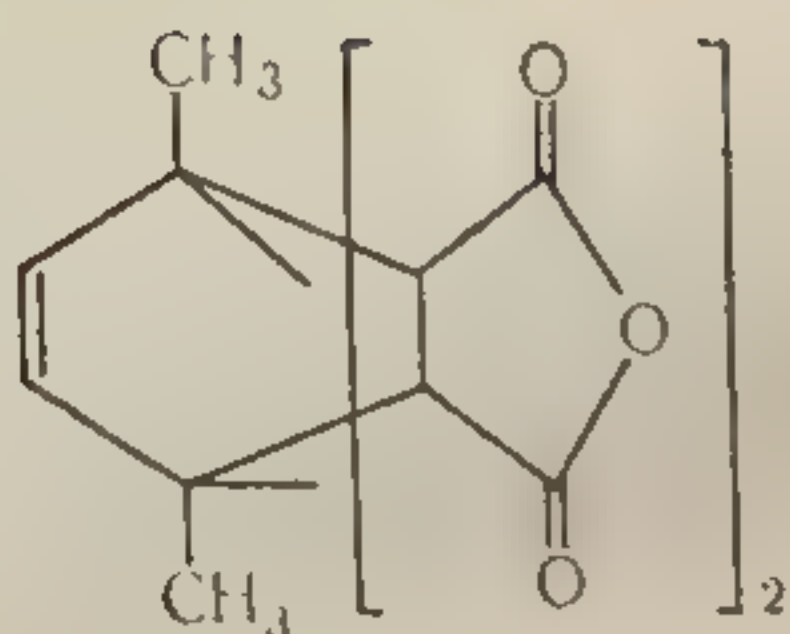
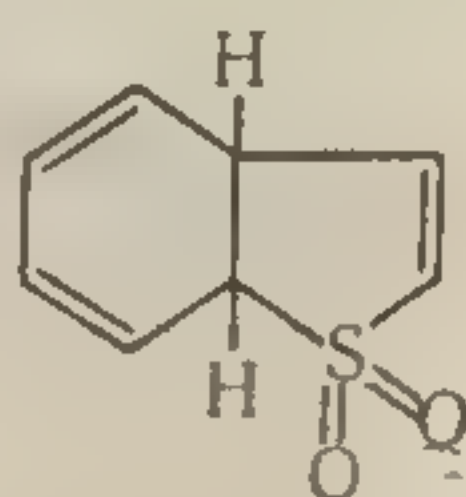
(646)



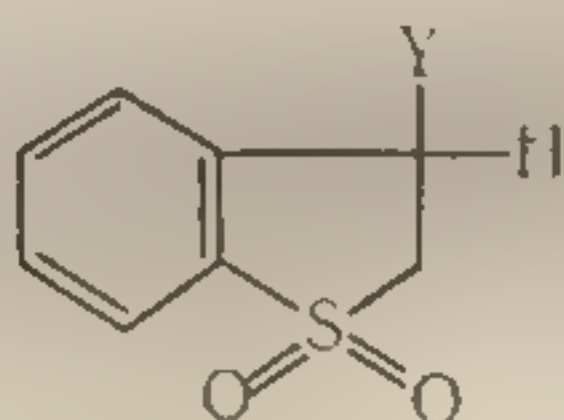
(647)



(648)



(649)



(650)



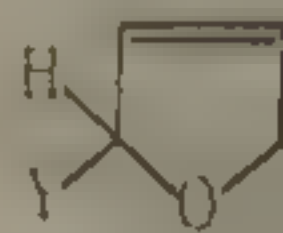
(651)

Тиофенсульфоны. Тиофенсульфоны показывают реакции как диенов, так и соединений, которые содержат $C=C$ -связь, сопряженную с электроноакцепторными группами. Незамещенное соединение очень неустойчиво, но алкильные и арильные группы, а также конденсированные бензольные кольца повышают их устойчивость. Кроме того, они вступают в реакции Дильса — Альдера с самопроизвольным отщеплением двуокиси серы от продуктов реакции [примеры: тиофенсульфон (647) → (648); 2,5-диметилтиофенсульфон и 2 моля малеинового ангидрида → (649)]. Сульфоны присоединяют нуклеофильные агенты (например пиперидин, бензилсульфид и малоновый эфир) в реакциях Михаэля и дают соединения типа (650). Под действием восстановителей, например цинка в соляной кислоте, сульфоны превращаются в тиофены (в противоположность устойчивости к восстановлению обычных сульфонов). Сульфоны (651; $Z = SO_2$) реагируют с серой, селеном и теллуром с образованием соединений типа (651; $Z = S, Se, Te$) и нитруются в *мета*-положение к SO_2 -группе, как показано на схеме (651).

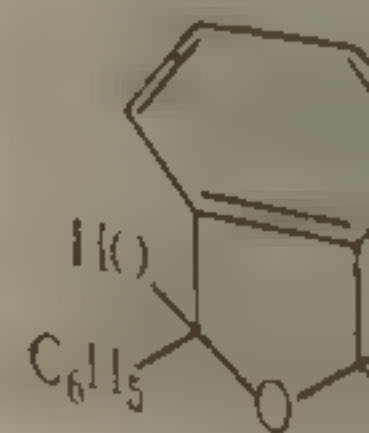
Дигидро...



(652)



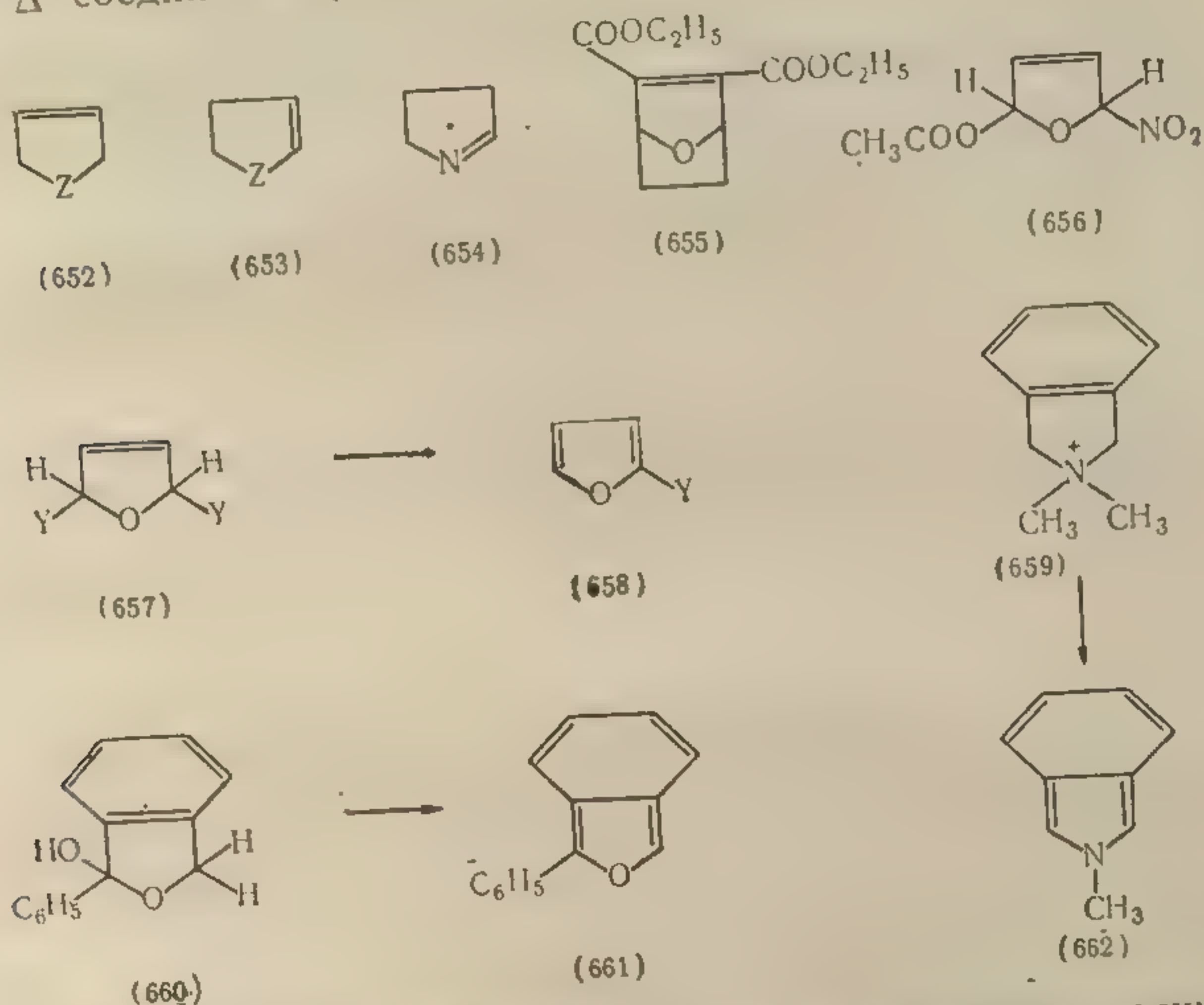
(657)



(660)

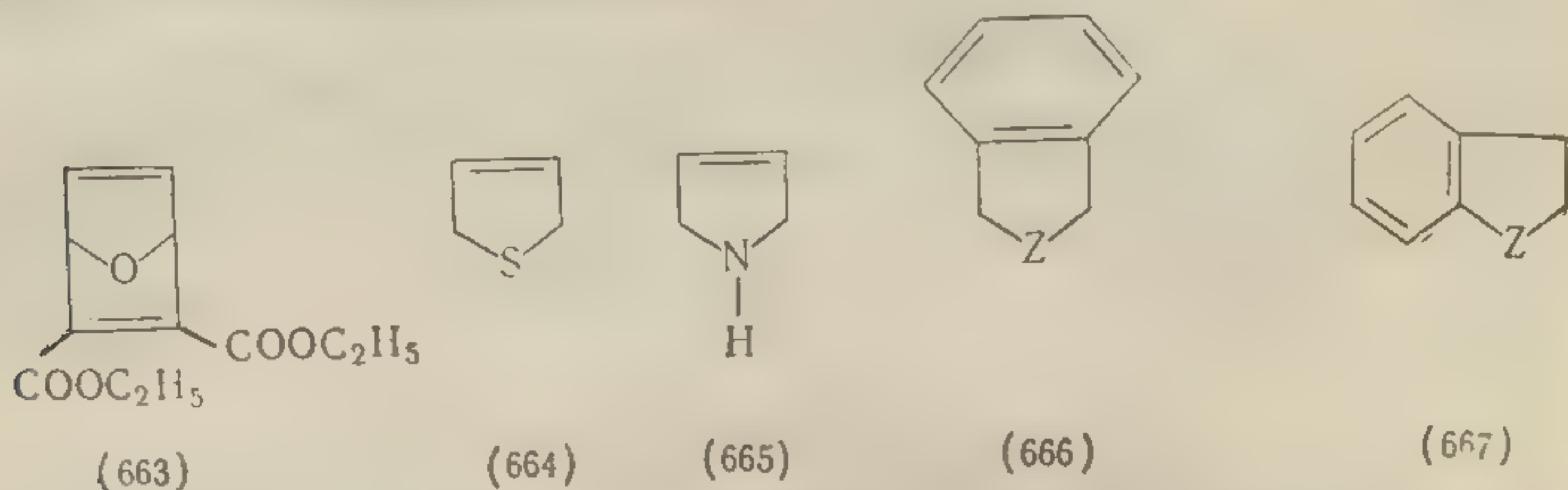
Эти дигид...
водород [инд...]
[(655) при...]
кислоты], укс...
(657) → (658);
→ (658; Y = ...]
Pt → пиррол...
магизация 10...
труднее [п...]
(660) → (661)...
Дигидрофу...
ся до тетраг...
гидрофен...
в жестких ус...
и сопровожда...
жет быть разл...
+ $KMnO_4$ → S...

Дигидросоединения. Существуют оба типа соединений — дигидрофураны и дигидротииофены (ср. 652, 653), но об их взаимных превращениях и относительной устойчивости известно мало. Не имеющие заместителей у атома азота Δ^2 -пирролины (653; $Z = NH$), по-видимому, способны к самопроизвольному таутомерному переходу в Δ^1 -соединения (654).

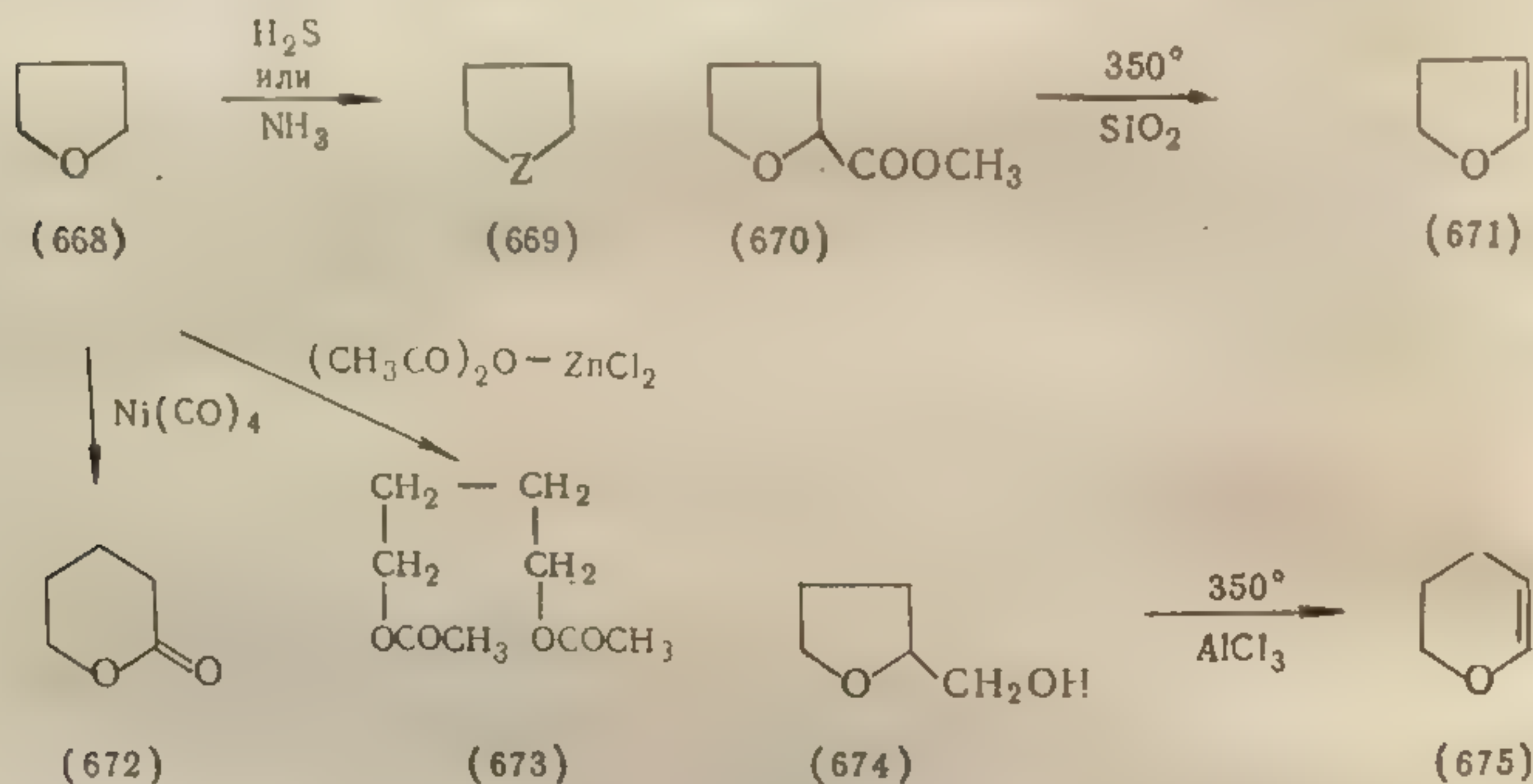


Эти дигидросоединения обычно легко ароматизуются, отщепляя водород [индолин (667; $Z = NH$) + хлоранил \rightarrow индол], этилен [(655) при пиролизе \rightarrow этиловый эфир фуран-3,4-дикарбоновой кислоты], уксусную кислоту [(656) при пиролизе \rightarrow 2-нитрофуран, (657) \rightarrow (658; $Y = CH_3COO$)] или метанол [(657) при пиролизе \rightarrow (658; $Y = OCH_3$)] либо диспропорционируются (Δ^3 -пирролин с $Pt \rightarrow$ пиррол + пирролидин). В ряду 3,4-бензопроизводных ароматизация гетероциклического кольца происходит значительно труднее [примеры: (659) + $C_6H_5Li \rightarrow$ (662) + C_6H_6 + CH_4]; (660) \rightarrow (661)].

Дигидрофураны и дигидротииофены [20] легко восстанавливаются до тетрагидропроизводных [примеры: (663) \rightarrow (655); 2,5-дигидротииофен \rightarrow тииофен]. Восстановление Δ^3 -пирролинов происходит в жестких условиях (с фосфором и иодистоводородной кислотой) и сопровождается раскрытием кольца. Кольцо Δ^3 -соединений может быть разомкнуто действием окислителей [примеры: (664) + $KMnO_4 \rightarrow SO_2(CH_2COON)_2$; (665) + $O_3 \rightarrow NH(CH_2COOH)_2$].



В других реакциях эти соединения сходны со своими алифатическими аналогами. Так, если $Z =$ атом азота, то соединение (653) ведет себя как виниламин, (652) — как аллиламин, (666) — как бензиламин, (667) — как ароматический амин и (651) — как шиффово основание. Такое же сравнение можно провести, если $Z = O$ или S . Тогда соединение (667; $Z = O$) является ароматическим эфиром, (666; $Z = O$) — эфиром типа дибензилового эфира, (667; $Z = S$) — ароматическим сульфидом.

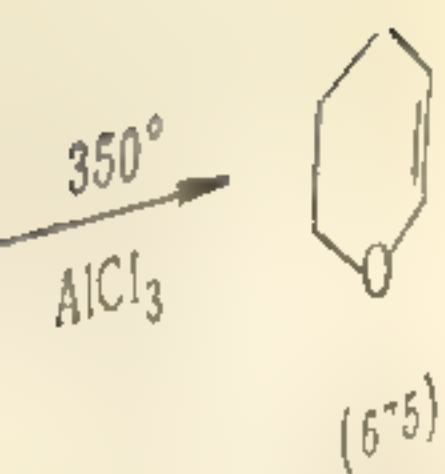
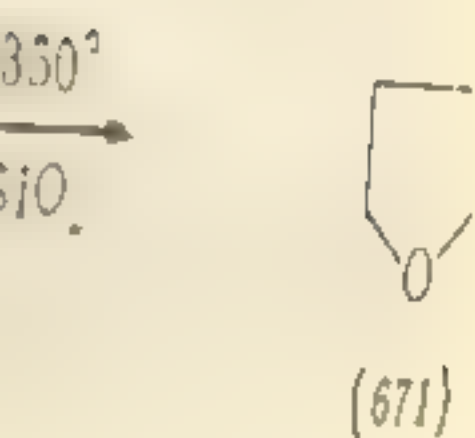


Тетрагидросоединения. Тетрагидросоединения, как правило, вступают в реакции, обычные для алифатических сульфидов, аминов и эфиров; однако известны и различия в их поведении, в частности, для хорошо изученных тетрагидрофуранов. Некоторые из этих различий иллюстрируются схемами (668—675). Очевидно, что связи в гетероциклических системах разрываются легче, чем в аналогичных алифатических соединениях. Пирролидиновые кольца можно раскрыть методами Гофмана и Брауна (см. стр. 112).

ЛИТЕРАТУРА

1. Matteson, Snyder, Org. Chem., 22, 1500 (1957).
2. Anderson, Canad. J. Chem., 35, 21 (1957).
3. Brown, French, Canad. J. Chem., 36, 537 (1958)

4. Boekelheide, Windgassen, J. Am. Chem. Soc., 80, 2020 (1958).
5. Binks, Ridd, J. Chem. Soc., 1957, 2398.
6. Treibs, Fritz, Ann., 611, 162 (1958).
7. Treibs, Kolm, Ann., 606, 166 (1957).
8. Hodson, Smith, J. Chem. Soc., 1957, 3544.
9. Potts, Smith, J. Chem. Soc., 1957, 4018.
10. Cantor, Werf, J. Am. Chem. Soc., 80, 970 (1958).
11. Mandell, Blanchard, J. Am. Chem. Soc., 79, 6198 (1957).
12. Wittig, Stilz, Knauss, Angew. Chem., 70, 166 (1958).
13. Lewis, J. Chem. Soc., 1957, 531.
14. Snyder, Cook, J. Am. Chem. Soc., 78, 969 (1956).
15. Treibs, Reitsam, Ann., 611, 205 (1958).
16. Treibs, Seifert, Ann., 612, 242 (1958).
17. Ford, Mackay, J. Chem. Soc., 1956, 4985.
18. Treibs, Ohorodnik, Ann., 611, 149 (1958).
19. Kellie, O'Sullivan, Sadler, J. Chem. Soc., 1956, 3809.
20. Bateman, Shipley, J. Chem. Soc., 1958, 2888.

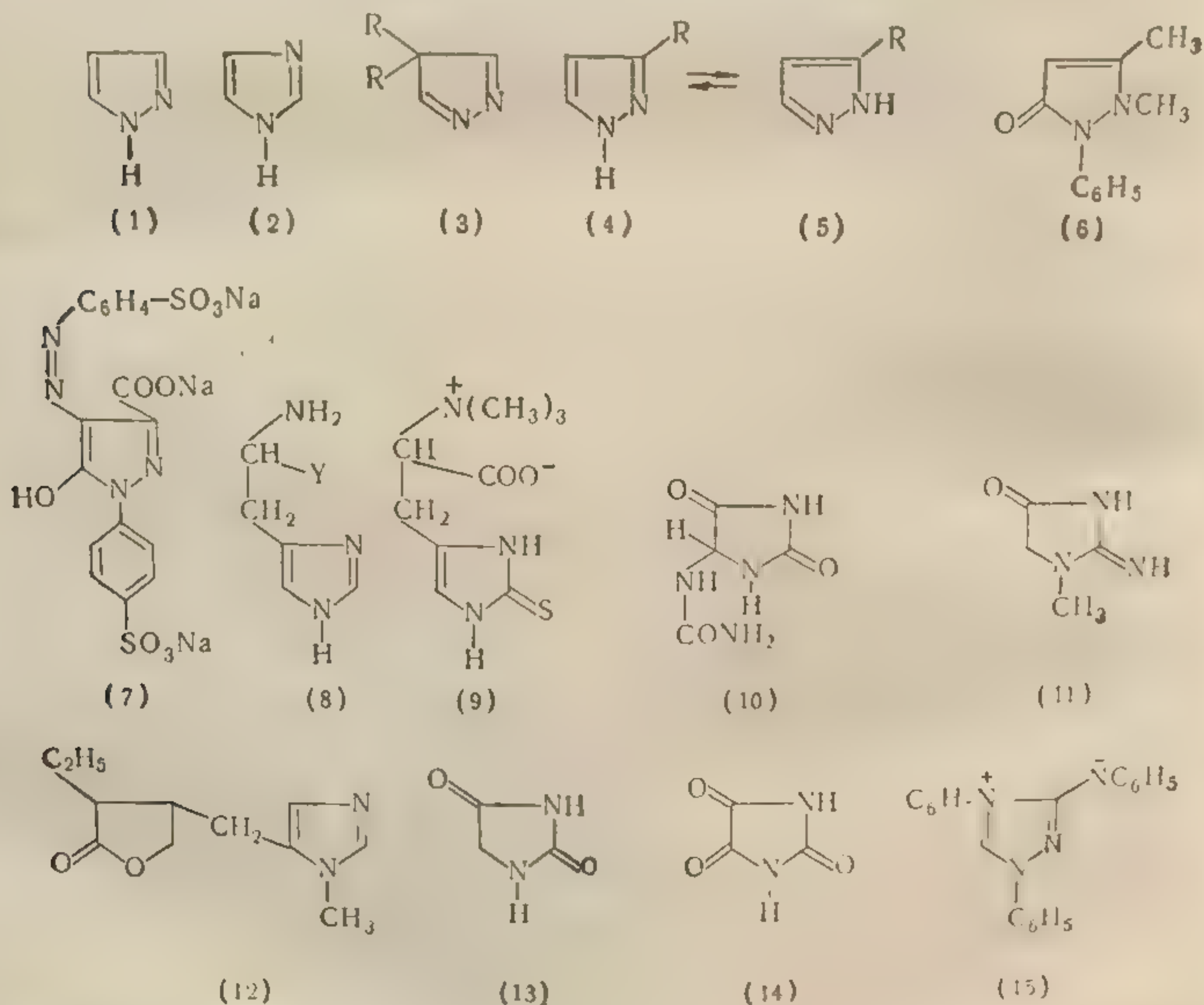


ия, как правило,
х сульфидов, ам-
поведении, в част-
тов. Некоторые из
-675). Очевидно,
зуются легче, чем в
ролинные коль-
уна (см. стр. 12).

ПЯТИЧЛЕННЫЕ ЦИКЛЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ДВА И БОЛЕЕ ГЕТЕРОАТОМОВ

НОМЕНКЛАТУРА* И ВАЖНЕЙШИЕ СОЕДИНЕНИЯ

Моноциклические соединения, содержащие в качестве гетероатомов только азот. Два диазола называются пиразол (1) и имидазол (имидазол, глиоксамин) (2); неароматические производные с двумя двойными связями (например, 3) в цикле называются пиразоленины (или изопиразолы) и т. д. Для несимметрично замещенных пиразолов и имидазолов возможны две ароматические таутомерные формы (пример: $4 \rightleftharpoons 5$).



* Неароматические производные систематизированы на стр. 19—20.

Пиразолы не встречаются в природных веществах*, но, например, антипирин (6) (жаропонижающее и обезболивающее средство) и желтый краситель тартразин (7), который применяется в пищевых продуктах и цветной фотографии, являются важными синтетическими соединениями. Пикролоновая кислота (3-метил-1-*n*-нитрофенил-4-нитропиразолон-5) применяется для характеристики оснований (см. стр. 55).

Многие имидазолы имеют важное биологическое значение. Гистидин (8; Y = COOH) является важнейшей аминокислотой; карнозин (β-аланил-L-гистидин) находится в мясном экстракте. Гистамин (8; Y = H) находится в спорынье и гниющих белках; среди многочисленных видов его физиологического действия предполагается способность вызывать аллергию у человека; отсюда понятна важность антигистаминных препаратов (стр. 115). Эрготионеин (9) находится в спорынье и в крови; аллантоин (10) является конечным продуктом азотного обмена у некоторых животных; креатинин (11) представляет собой циклический ангидрид и метаболит креатина; см. также биотин (стр. 150). Пилокарпин (12) может служить примером алкалоидов группы имидазола. Гидантоин (13) и парабановая кислота (14) являются продуктами окисления мочевины (стр. 215). В качестве примеров важных синтетических производных имидазола можно привести вазомоторный препарат прискол (2-бензил-Δ¹-имидазолин) и противосудорожное средство дифенин (5,5-дифенилгидантоин)**.

Для 1,2,3- и 1,2,4-триазолов, а также 1,2,3,4-тетразолов (формулы 167—170) возможны две или три (в несимметрично замещенных соединениях) ароматические таутомерные формы. Нитрон (15) — бетаин триазолия — образует нерастворимый нитрат, который применяется в аналитической химии.

Моноциклические соединения, содержащие гетероатомы азота и кислорода или серы. Названия оксазол и тиазол применяются условно для соединений с гетероатомами в положении 1,3 (16; Z = O, S), а названия изоксазол и изотиазол — для 1,2-изомеров (17; Z = O, S). Возможны четыре оксадиазола и четыре тиадиазола: 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5- и 1,3,4-изомеры.

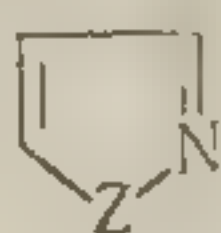
Оксазолы не встречаются в природных веществах; 4Н-оксазолон-5 (18), называемые азлактонами, являются промежуточными соединениями в синтезе α-аминокислот. Антибиотик циклосерин (20) — одно из нескольких производных изоксазола встречающихся в природе. Витамин В₁ или тиамин (19; Y = H) и пенициллин (см. стр. 252) являются важными производными тиазола и тиазо-

* В семенах арбуза найдена аминокислота пиразольного ряда. См. Sugimoto N., Watanabe H., Idl A., Tetrahedron, 11, 231 (1960). — Прим. ред.

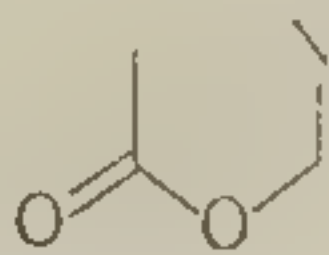
** В оригинале ошибочно указано, что 5,5-дифенилгидантоин (дилантин или дифенин) является снотворным. — Прим. ред.



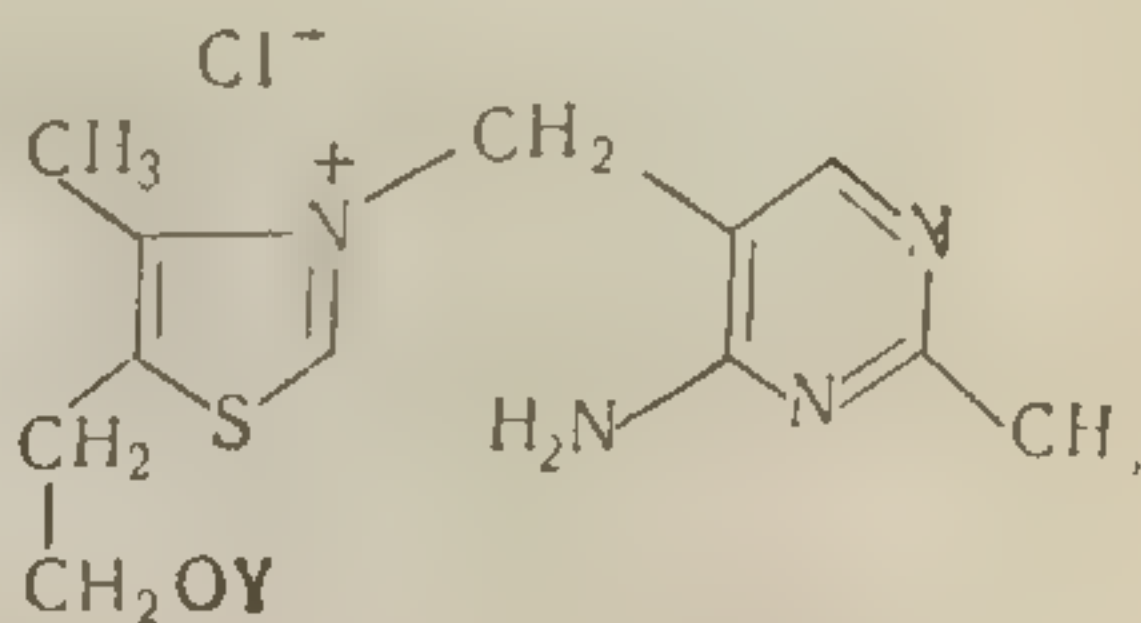
(16)



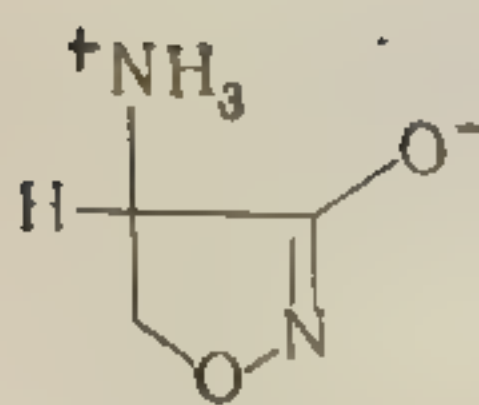
(17)



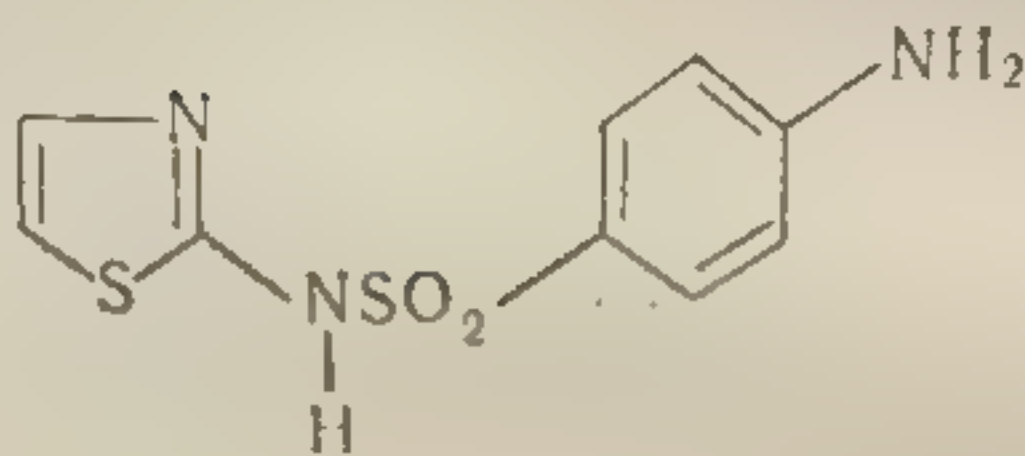
(18)



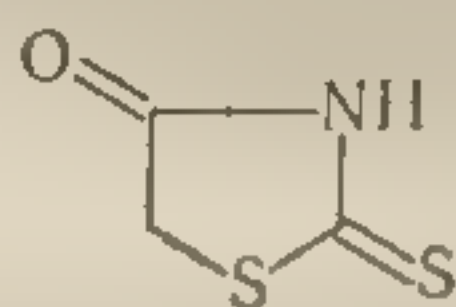
(19)



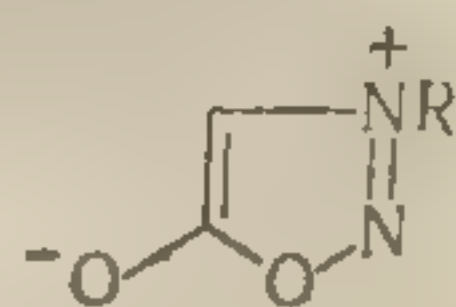
(20)



(21)

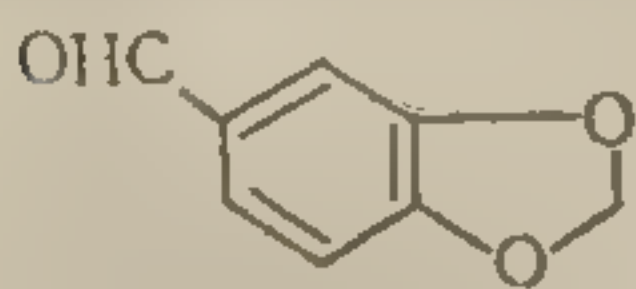


(22)

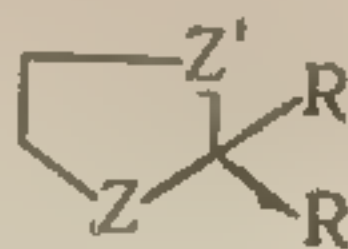


(23)

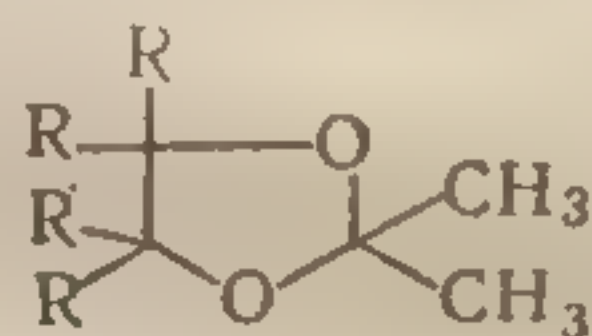
лидина, которые встречаются в природных веществах. Тиаминпирофосфат (19; $Y = P_2O_6H_3$) — кофермент кокарбоксилаза. Бактерицидный сульфатиазол (21) и некоторые цианиновые красители (см. стр. 237) являются сложными синтетическими тиазолами. Роданин (22) применяется при получении аминокислот. Оксидазольные бетаины типа (23) называют сиднонами, а 1,2,4-оксадиазолы, 1,2,5-оксадиазолы и 2-окиси 1,2,5-оксадиазолов часто называют соответственно; азоксимами, фуразинами и фуроксанами.



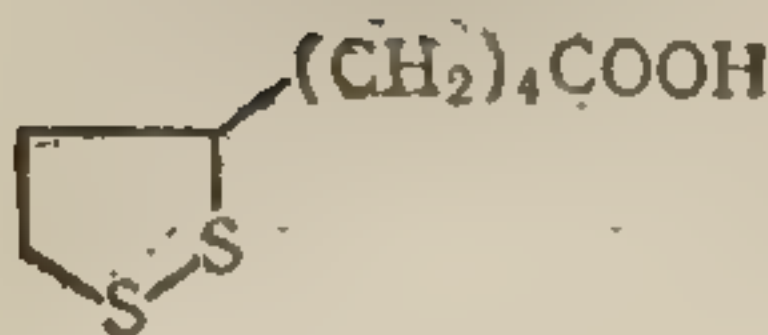
(24)



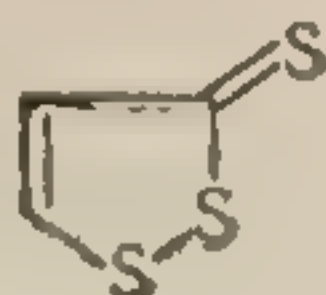
(25)



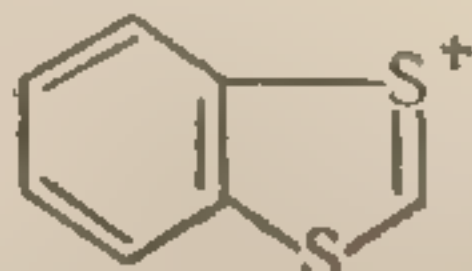
(26)



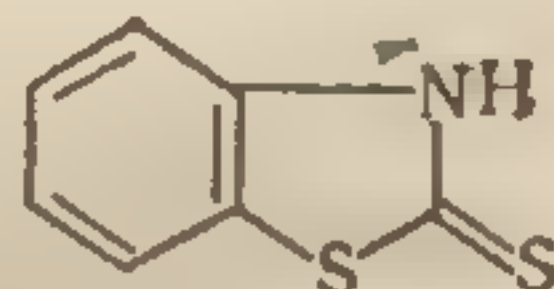
(27)



(28)



(29)

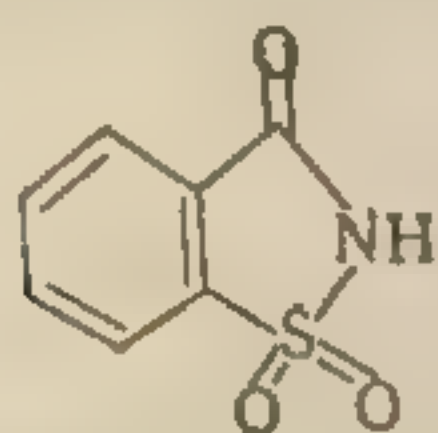


(30)

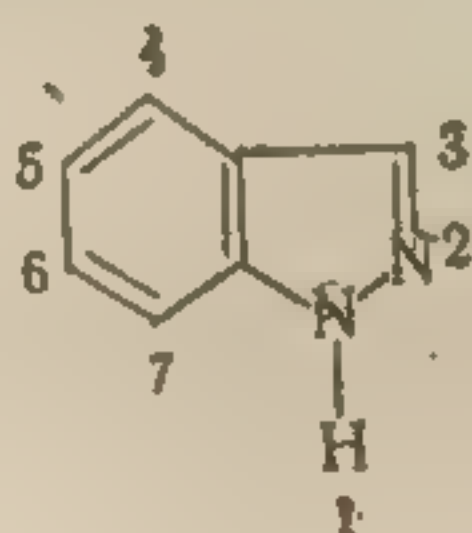
Моноциклические производные, содержащие в качестве гетероатома только кислород или серу. Диоксольные кольца, конденсированные с бензольным ядром (так называемые «метилендиокси»-группы), встречаются во многих алкалоидах (примеры: 35, 39 и 41) и других природных соединениях, например в пиперонале (24). Этиленкетали, а также их моно- и дитиоаналоги (26; $Z = Z' = O, S$) применяются в синтетических работах для защиты кетонных групп [например, (25) — форма защиты кетогруппы],

изопропилиденовые производные (24) — для защиты вицинальных гидроксильных групп. Липоевая (или тиоктовая) кислота (27) является фактором роста. Среди нескольких ароматических пятичленных колец, которые не содержат атомов азота, можно назвать 1,2-дитиол-3-тион (28) и 1,3-бензодитиольный ион (29).

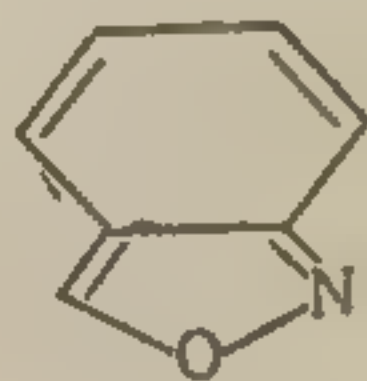
Полициклические производные. Бензимидазольный радикал встречается в витамине В₁₂ (10, стр. 147). 2-Меркаптобензотиазол (30; см. стр. 266) применяется как ускоритель вулканизации резины; сахарин (31) является сладким веществом. Индазол — тривиальное название для бензопиразольных ядер (32), пиазтиол — для бензо-1,2,5-тиадиазольных ядер и антраинил — для соединения (33).



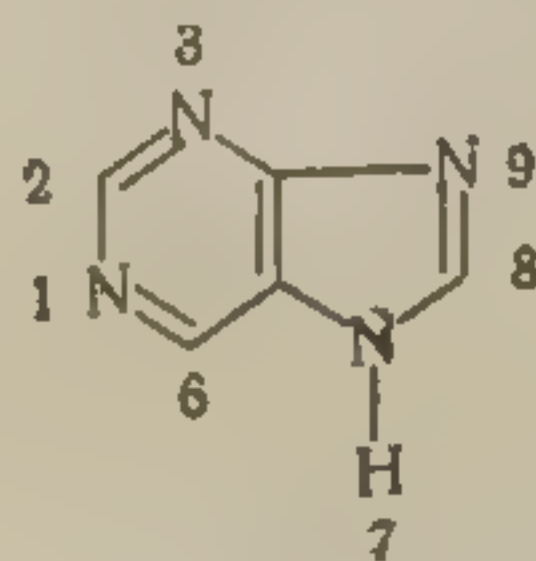
(31)



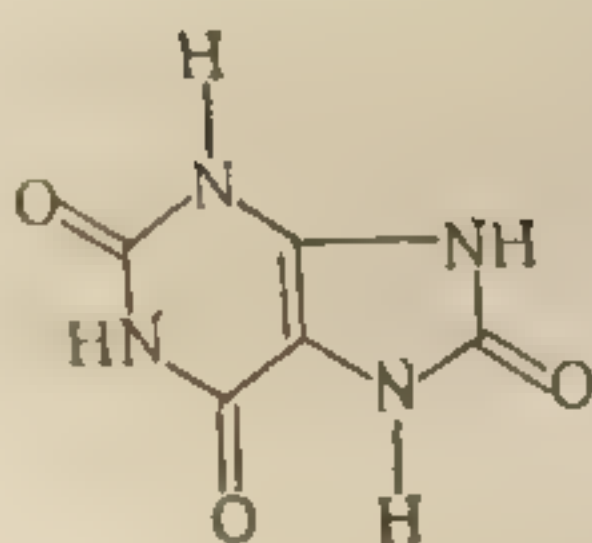
(32)



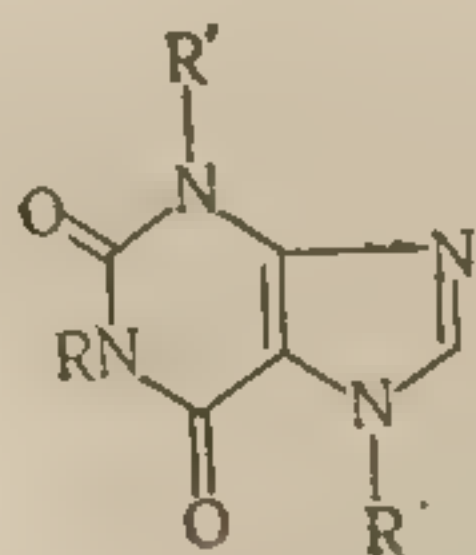
(33)



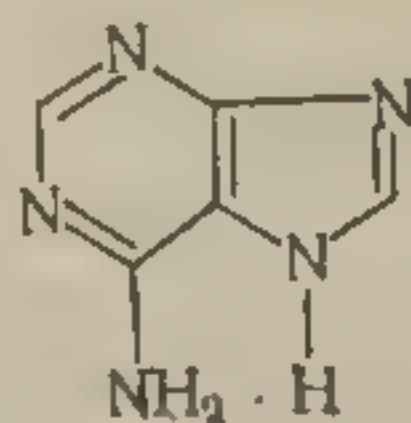
(34)



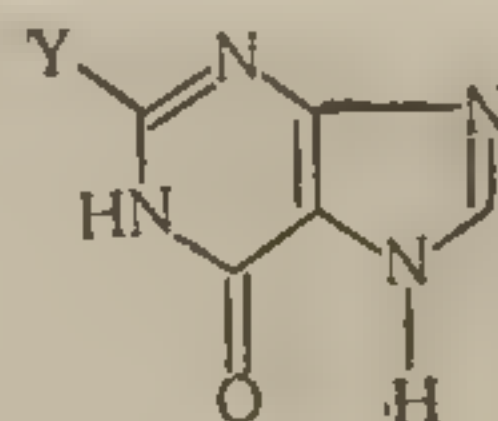
(35)



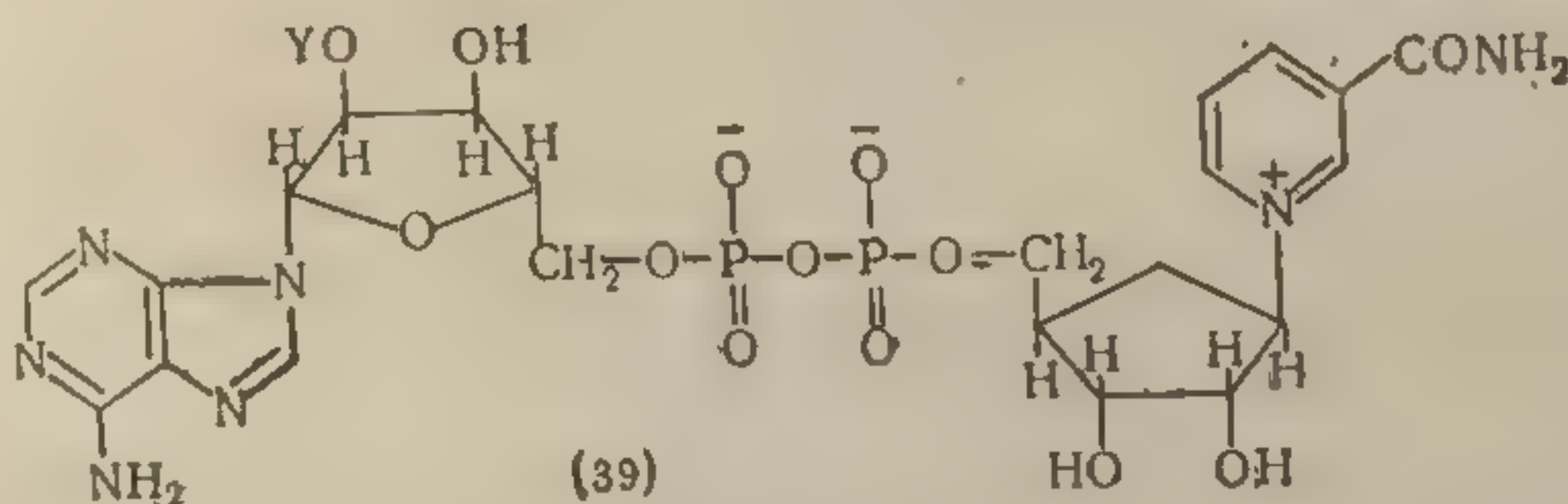
(36)



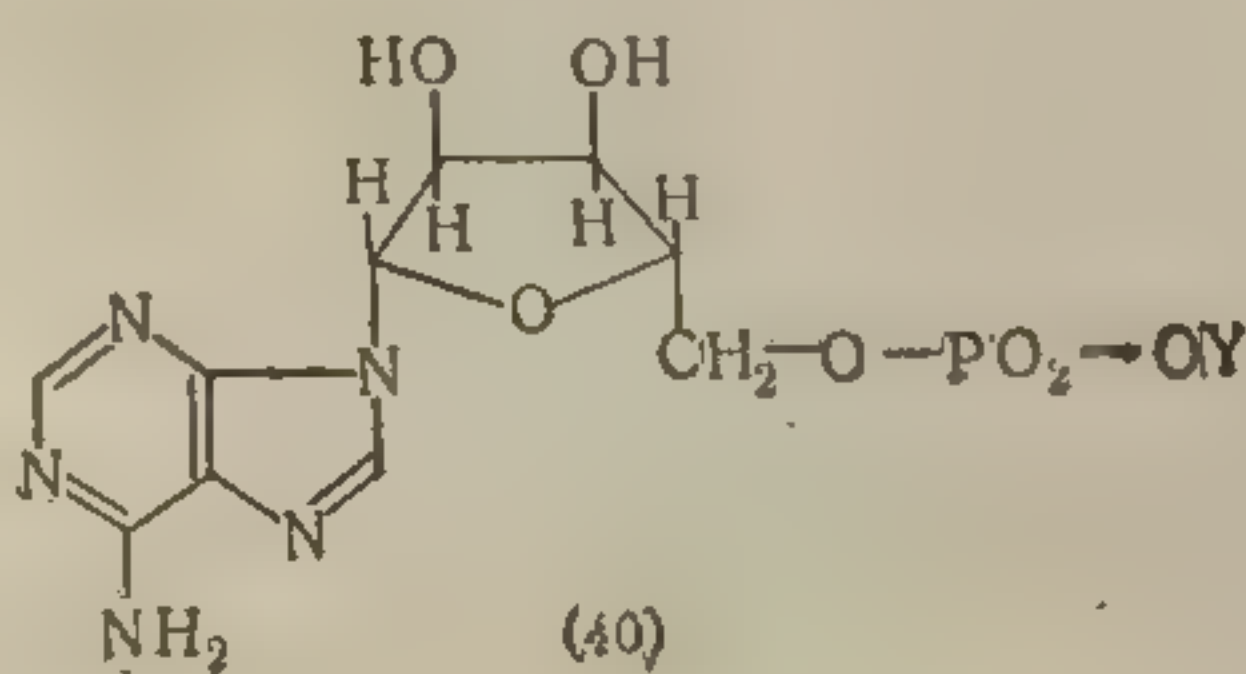
(37)



(38)



(39)



(40)

Конденсированное пиримидинимидазольное ядро называют пурином. Пурины широко распространены в природе: мочевая кислота (35) является конечным продуктом азотного обмена у многих животных; кофеин (36; $R = R' = R'' = \text{CH}_3$), теобромин (36; $R = \text{H}$, $R' = R'' = \text{CH}_3$) и теofilлин (36, $R = R' = \text{CH}_3$, $R'' = \text{H}$) являются активными алкалоидами кофе, какао и чая; аденин (37) и гуанин (38; $Y = \text{NH}_2$) встречаются во всех нуклеиновых кислотах (см. стр. 116) в виде нуклеотидов, которые в положении 9 связаны с остатком сахара. Коферменты I и II (39; $Y = \text{H}$ и PO_3H_2 соответственно) и моно-, ди- и трифосфаты аденозина (АФ, АДФ, АТФ; 40; $Y = \text{H}$, PO_2OH , $\text{PO}_2\text{OPO}_2\text{OH}$) — биологически важные нуклеотиды. Ксантин (36; $R = R' = R'' = \text{H}$) и гипоксантин (38; $Y = \text{H}$) представляют собой побочные продукты, образующиеся при дезаминировании в процессе гидролиза нуклеиновых кислот.

СИНТЕЗЫ КОЛЕЦ

Синтезы колец классифицируются по числу гетероатомов и их относительному положению. Методы синтеза соединений с гетероатомом в 1,2- (41), 1,3- (42), 1,2,3- (43), 1,2,4- (44), 1,2,3,4- (45) и 1,2,3,4,5-положении (46) рассмотрены ниже в указанной последовательности.



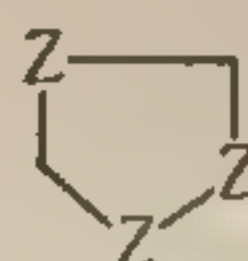
(41)



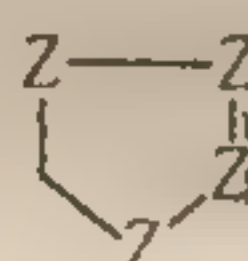
(42)



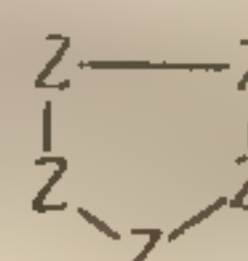
(43)



(44)



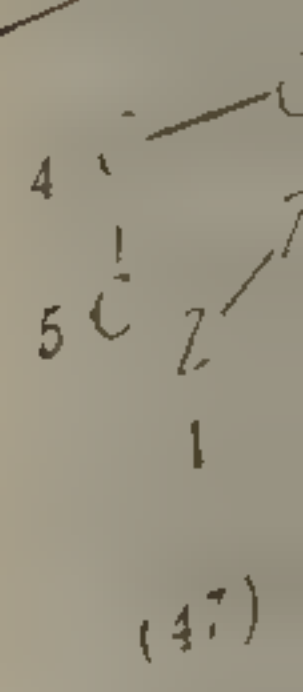
(45)



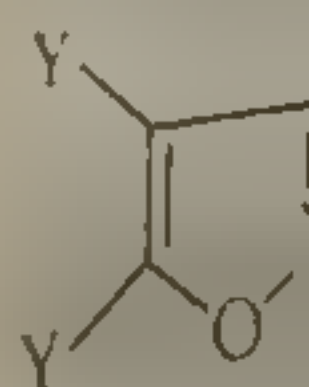
(46)

ГЕТЕРОАТОМЫ В ПОЛОЖЕНИИ 1,2

Большинство важнейших синтезов пиразолов и изоксазолов включают образование 1,5- и 2,3-связей в течение одной операции (47), но их бензопроизводные обычно получают циклизацией предварительно сформированной цепи из пяти атомов (48). Одновременное образование 1,5- и 3,4-связей (49) также известно. Одним из очень немногих примеров образования связи между гетероатомами является окисление 1,3-димеркаптанов (50) в 1,2-дитиоланы (51). Отметим здесь же, что пиразолы могут быть получены из изоксазолов (стр. 236), γ-пиронов, хромонов и хинолинов (стр. 65).

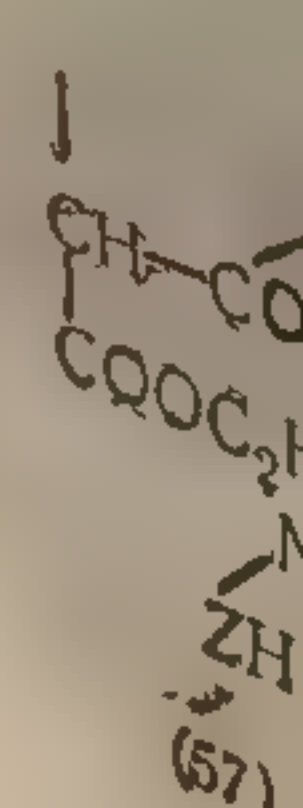


(47)

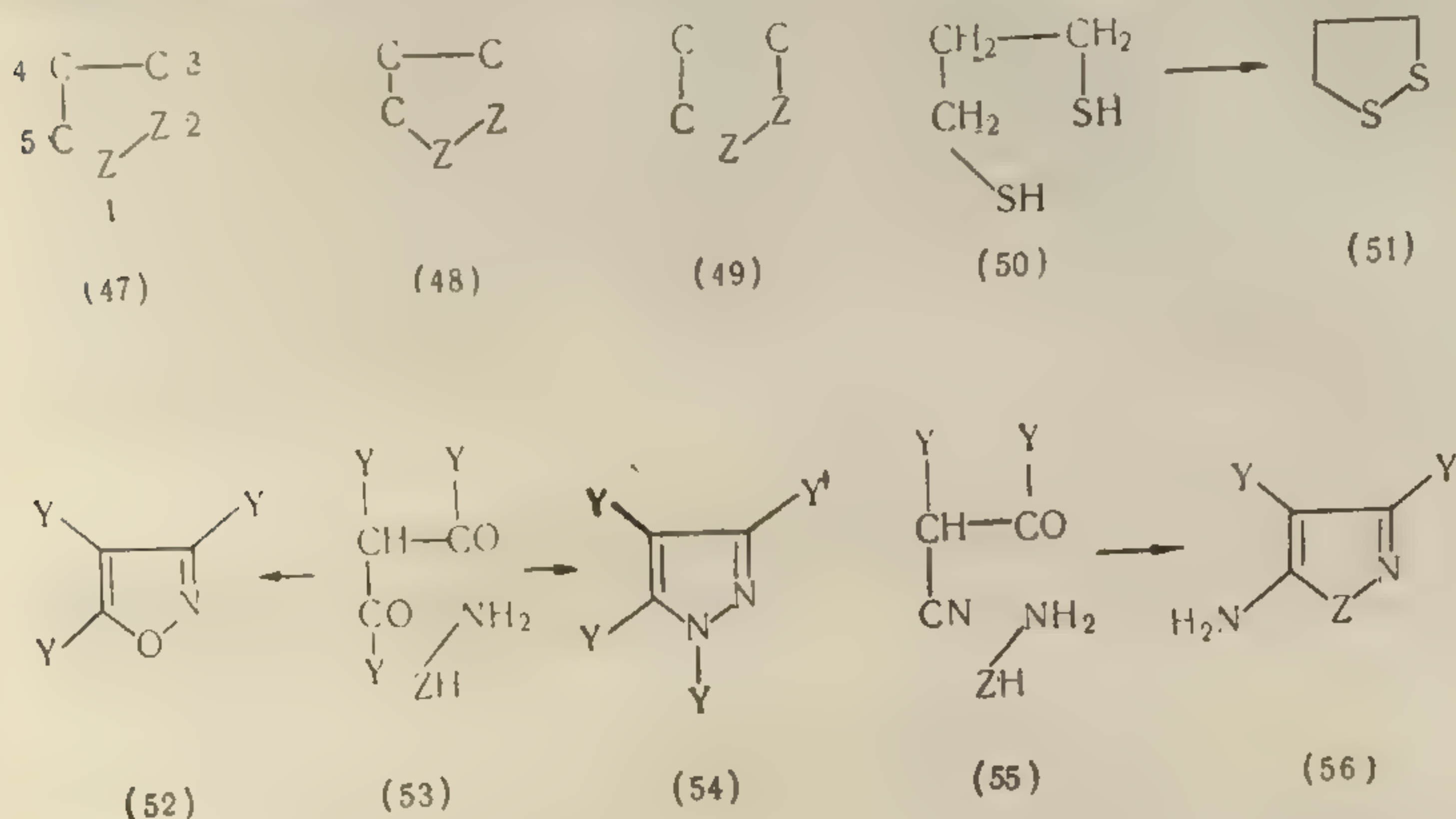


(52)

Обра
(53) да
гидрокс
ких усло
Y могут
ных со
(Y—C≡
трилы β
β-кеток
Аналоги
пиразол
тами яв
сто мож
вать из
колец (с
Мног
оны; нап

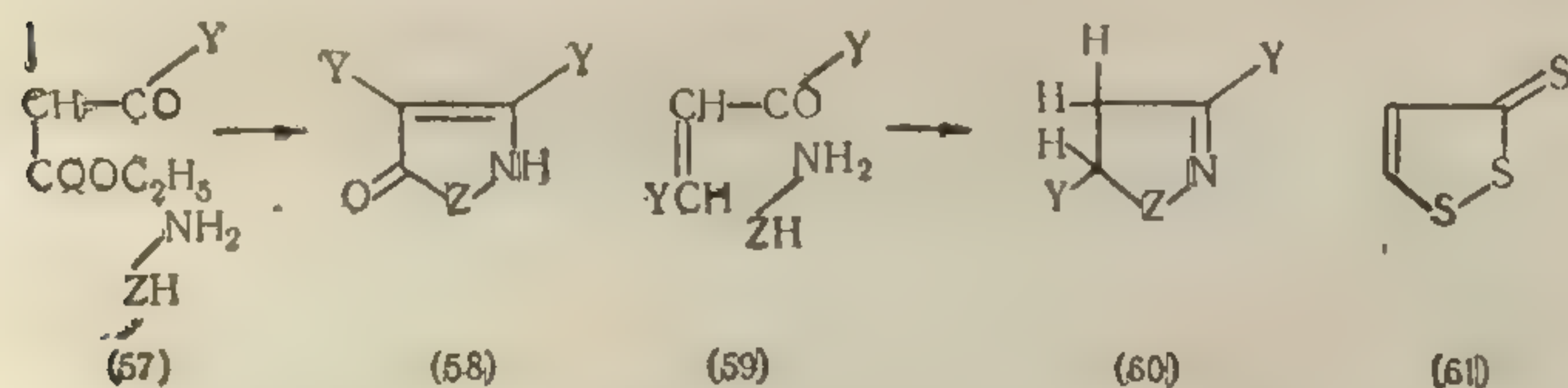


(57)



Образование 1,5- и 2,3-связей. β -Дикарбонильные соединения (53) дают пиразолы (54) и изоксазолы (52) с гидразинами и гидросиламинами соответственно; эти реакции протекают в мягких условиях и находят очень широкое применение; заместителями Y могут быть H, R, Ar, CN, COOC₂H₅ и т. д. Вместо β -дикарбонильных соединений можно применять ацетиленовые кетоны (Y—C \equiv CCOY) или эфиры енолов [Y—C(OC₂H₅)=CHCOY]. Нитрилы β -кетокислот дают 5-аминосоединения (55 \rightarrow 56), а эфиры β -кетокислот образуют пиразолы и изоксазолы* (57 \rightarrow 58). Аналогичным образом α,β -ненасыщенные кетоны превращаются в пиразолины и изоксазолины (59 \rightarrow 60); промежуточными продуктами являются гидразоны и оксимы, которые в этих случаях часто можно выделить. Тетрагидропроизводные можно синтезировать из 1,3-дибромидов (с N₂H₄, NH₂OH, S₂²⁻ и т. д.) или из 1,3-гликолей (с H₂O₂) [1].

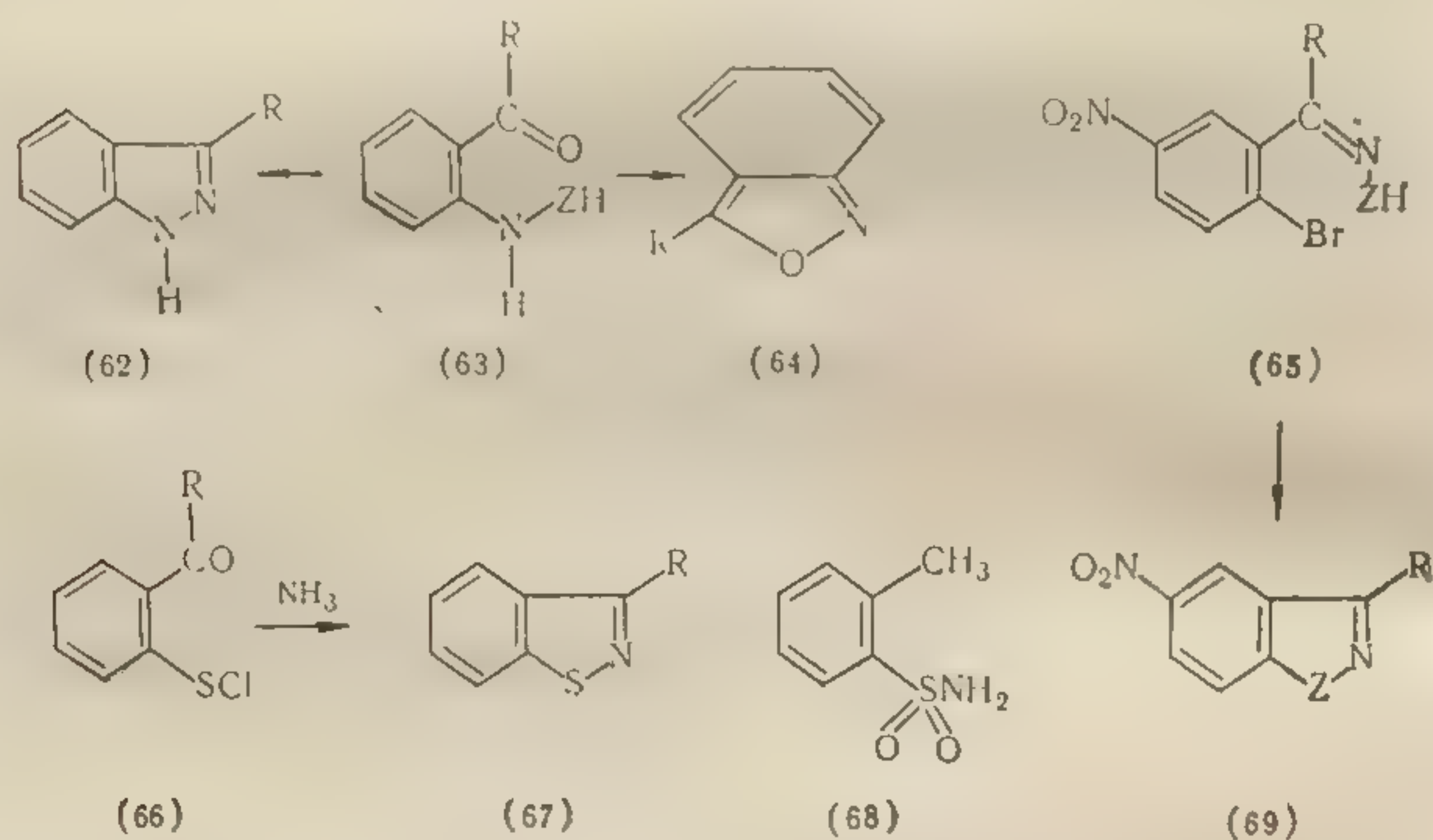
Многие соединения при пиролизе с серой дают 1,2-дитиол-3-тионы; например, пропан образует соединение (61).



* Таутомерия этих соединений рассматривается на стр. 243.

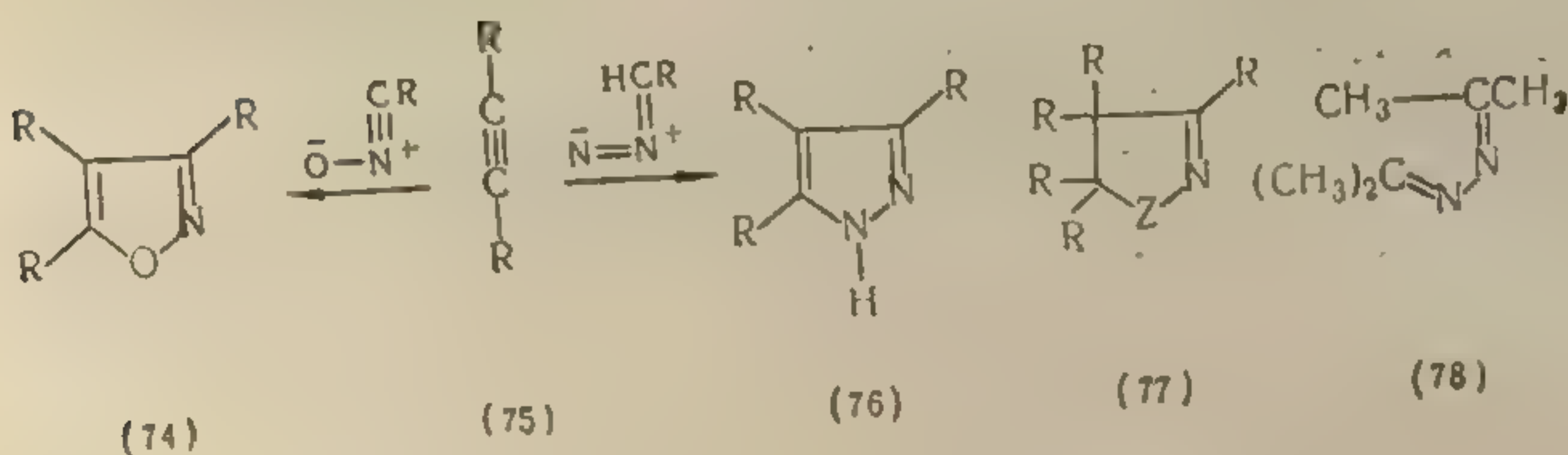
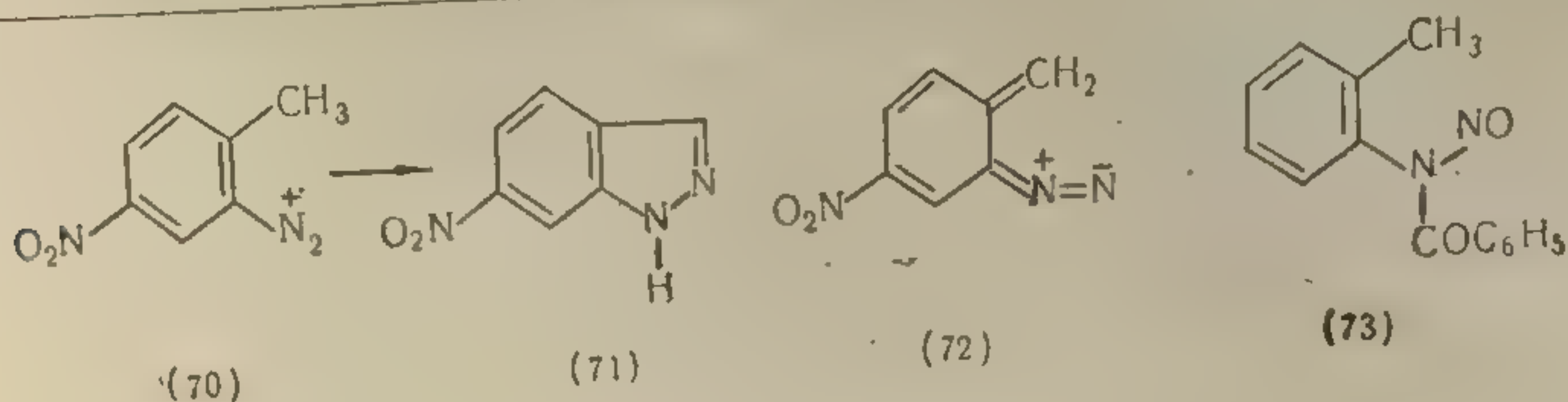
Образование 2,3- или 1,5-связи. *o*-Карбонилфенилгидразины могут циклизироваться в индазолы (63; $Z = \text{NH}$, $\rightarrow 62$); кетоны циклизуются самопроизвольно, но карбоновые кислоты требуют применения дегидратирующих агентов (например, PCl_5). Аналогичным образом *o*-карбонилфенилгидроксиламины (63; $Z = \text{O}$) образуют антранилы (64). Циклизация активированных гидразонов *o*-галоидфенилкетонов (65 \rightarrow 69; $Z = \text{NH}$) и соответствующих оксимов (65 \rightarrow 69; $Z = \text{O}$) *, а также синтез бензизотиазолов (66 \rightarrow 67) и сахаринов [(68) + $\text{KMnO}_4 \rightarrow$ (31, стр. 215)] являются родственными реакциями.

Некоторые *o*-толилдиазониевые соли самопроизвольно циклизуются в индазолы; хорошие выходы получаются только в тех случаях, если метильная группа активирована электроноакцепторными группами, которые находятся к ней в *орто*- или *пара*-положении (70 \rightarrow 71, вероятно, через 72). *N*-Нитрозобензо-*o*-толуидиды (73) дают индазолы при нагревании (50°, в C_6H_6).



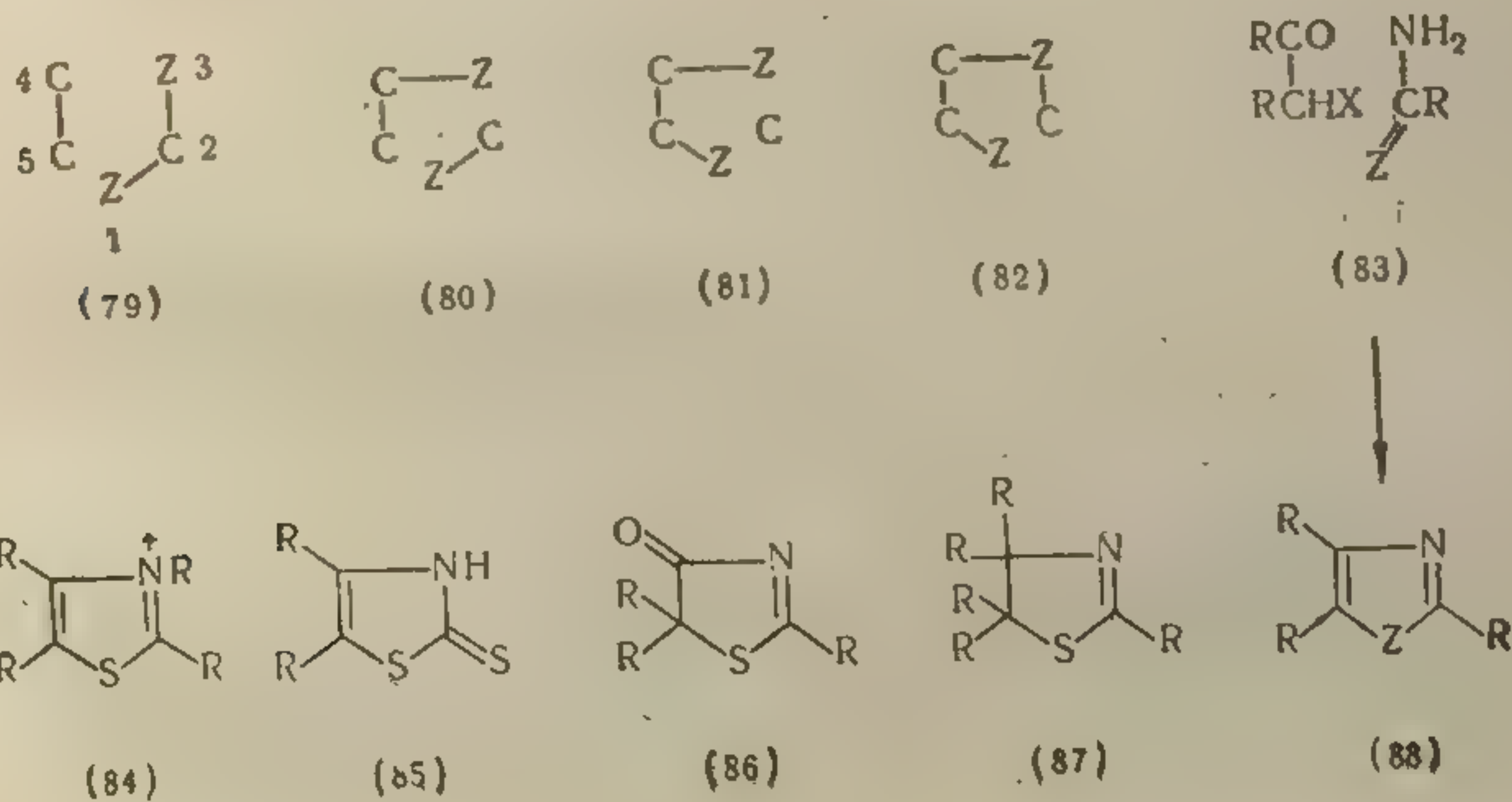
Образование 1,5- и 3,4-связей. Ацетилены присоединяют нитрилоксины и диазоалканы с образованием изоксазолов (75 \rightarrow 74) и пиразолов (75 \rightarrow 76) соответственно. Если вместо ацетилена применяются олефины, то образуются неароматические аналоги (77; $Z = \text{NH}$, O); самые хорошие выходы получают в тех случаях, когда олефин содержит электроноакцепторные заместители. Азины (например, 78) циклизуются с кислотами в Δ^2 -пиразолины (77; $Z = \text{NH}$).

* Только *цис*-оксимы реагируют легко; эта реакция может служить методом определения конфигурации оксимов.



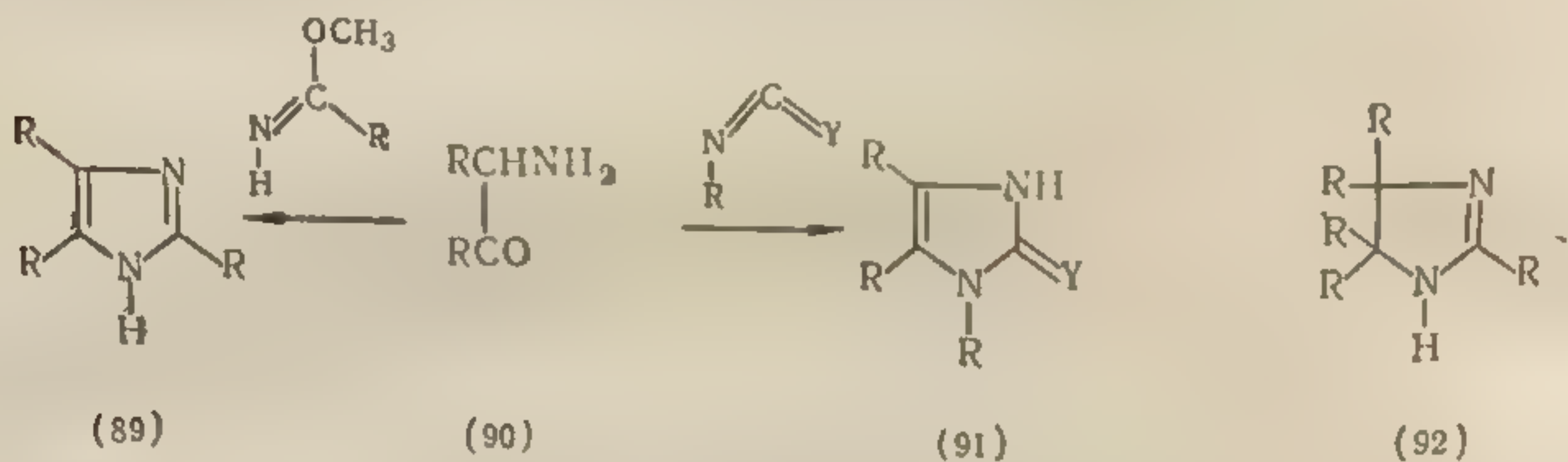
ГЕТЕРОАТОМЫ В ПОЛОЖЕНИИ 1,3

Основные методы получения тиазолов включают образование 1,5- и 3,4-связей (79); подобные синтезы оксазолов и имидазолов также имеют очень важное значение. При получении имидазолов и тиазолинов обычно создаются 1,5- и 2,3-связи (80). Методы образования 1,2- и (или) 2,3-связей (81, 82) рассматриваются вместе; они имеют значение для синтеза оксазолов, всех типов бензопроизводных и частично восстановленных соединений. 1,3-Диоксоланы можно синтезировать из окиси этилена (стр. 251), оксазолидины и Δ^2 -оксазолины — из этилениминов (стр. 251), а имидазолы — из оксазолов (стр. 236).



Образование 1,5- и 3,4-связей. α -Галогенокетоны реагируют с амидами (100° , без растворителя), тиоамидами (при кипячении с обратным холодильником в C_2H_5OH) и амидинами, образуя соответственно оксазолы, тиазолы и имидазолы ($83 \rightarrow 88$; $Z = O, S, NH$). Этот метод наиболее важен для синтеза тиазолов, так как можно широко варьировать тиоамиды [примеры: N-алкilterиоамиды \rightarrow соли тиазолия (84); тиомочевинны \rightarrow 2-аминотиазолы; $NH_2CS_2Na \rightarrow$ 3H-тиазолтионы-2 (85); $SCN^- + H_2O \rightarrow$ 3H-тиазолы-2] и галогеносоединения [например, α -галогенокислоты \rightarrow (86); 1,2-дигалогеносоединения \rightarrow (87)].

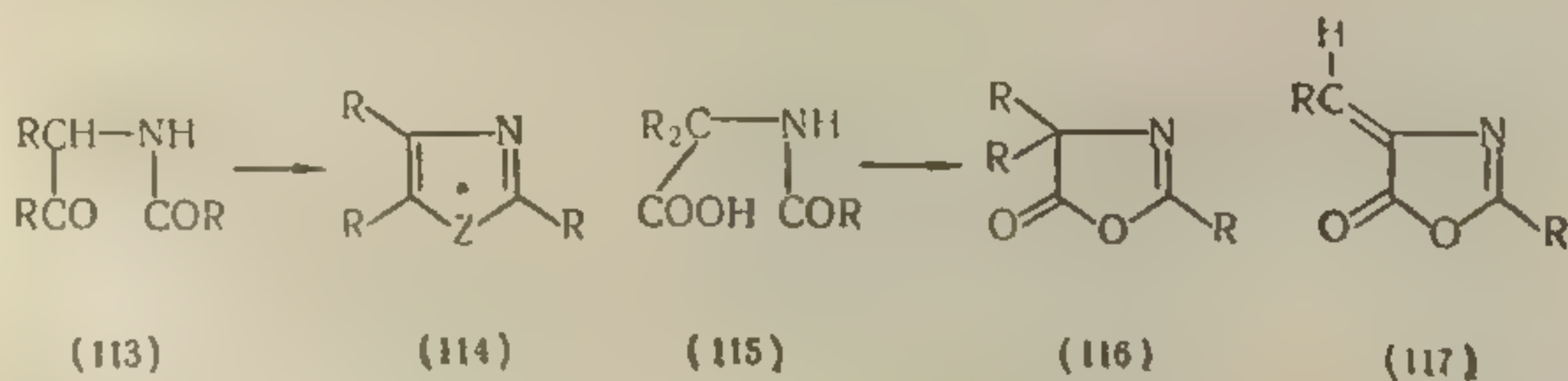
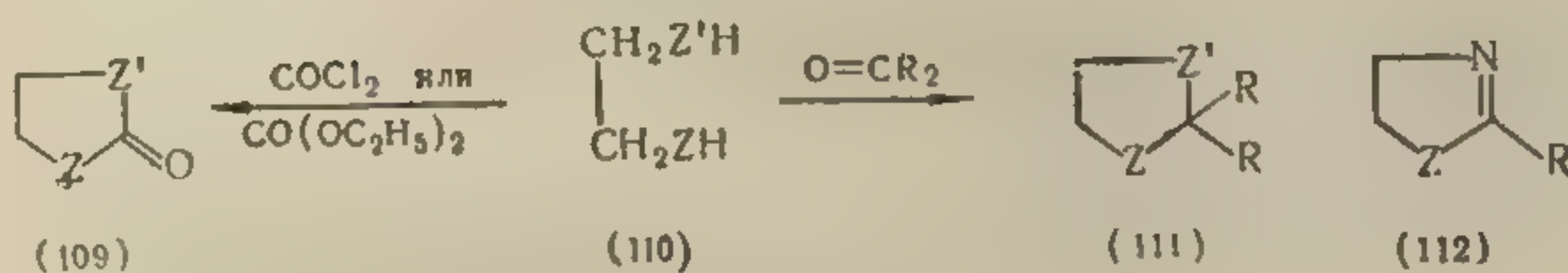
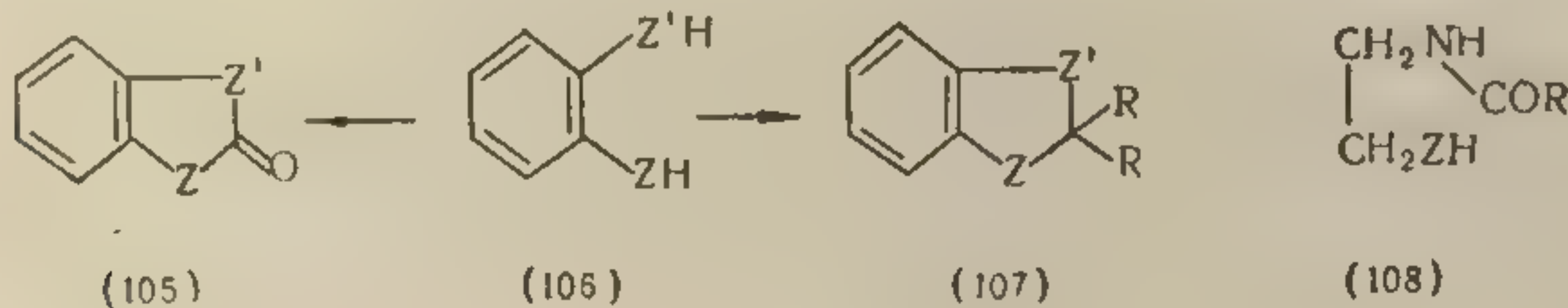
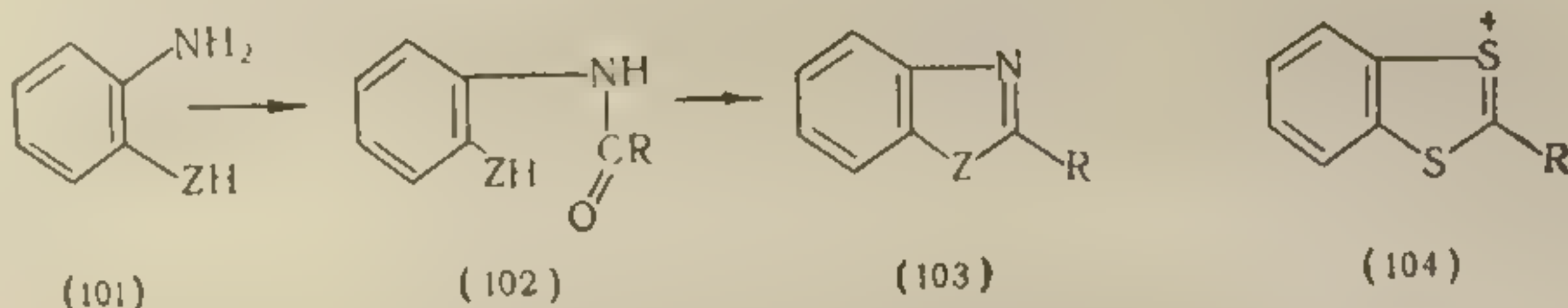
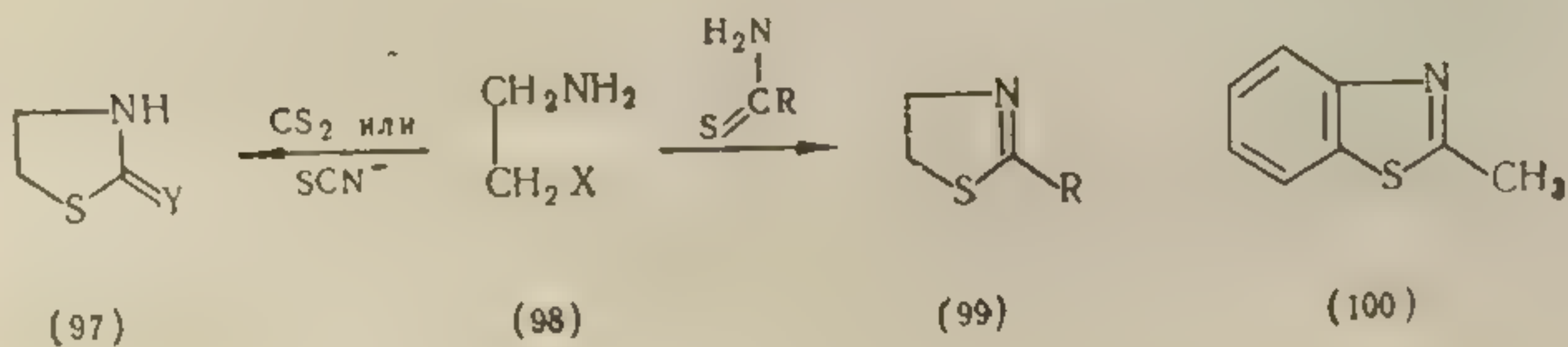
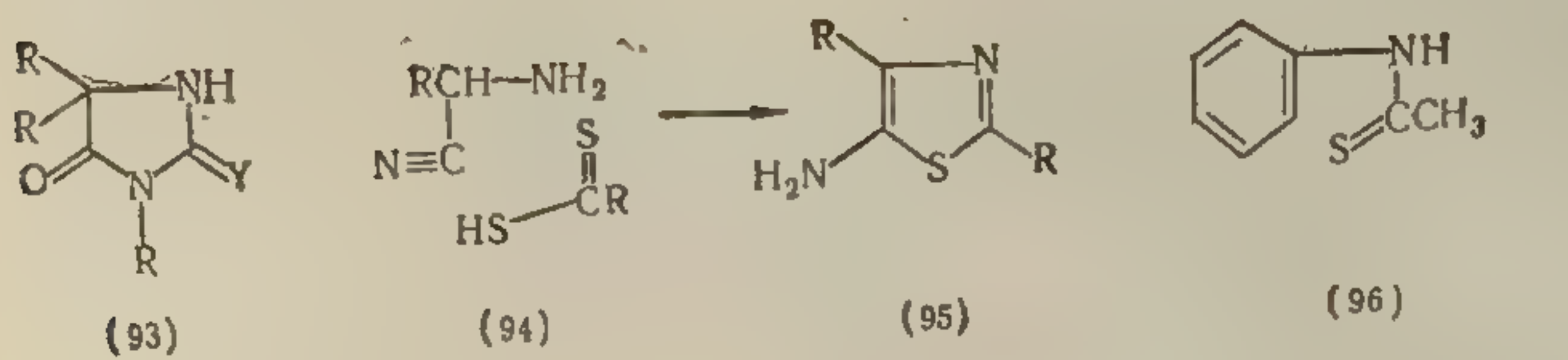
Образование 1,5- и 2,3-связей. α -Аминокетоны (90) в результате взаимодействия с иминоэфирами образуют имидазолы (90 \rightarrow 89), а с синильной кислотой, тиоциановой кислотой, органическими изоцианатами и изотиоцианатами дают 3H-имидазолы-2 и 3H-имидазолтионы-2 (90 \rightarrow 91; $Y = O, S$).



Подобным образом из α -аминоэфиров образуются соединения типа (92) и (93). 5-Аминотиазолы получают из α -аминонитрилов (94 \rightarrow 95) таким же путем.

Δ^2 -Тиазолины (99), тиазолидинтионы-2 и тиазолидинимины-2 (97; $Z = S, NH$) получают из β -галогеноаминов (98), как показано на схеме; β -галогеноамины могут также давать Δ^2 -оксазолины (с $RCOCl + OH^-$; ср. 98 \rightarrow 99). Бензотиазолы получают окислением тиоанилидов феррицианидом (96 \rightarrow 100).

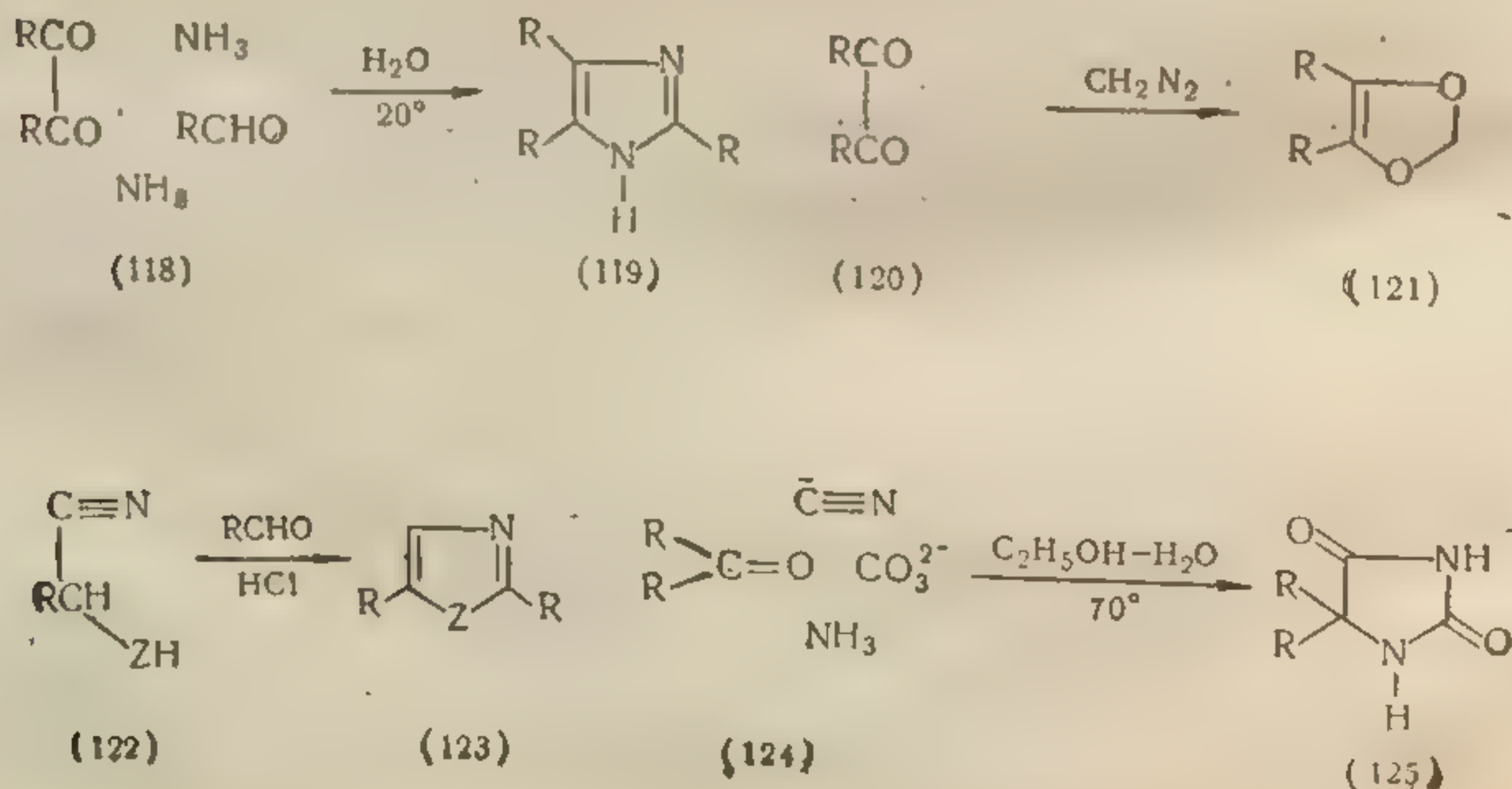
Образование 1,2- и (или) 2,3-связей. *o*-Окси-, *o*-меркапто- и *o*-аминоанилиды (102; $Z = O, S, NH$) циклизируются соответственно в бензоксазолы, бензотиазолы и бензимидазолы (103; $Z = O, S, NH$) в мягких условиях (например, при нагревании до 150°) или при кипячении с обратным холодильником в разбавленной соляной кислоте. Анилиды часто получают при нагревании соответствующих *o*-замещенных анилинов (101; $Z = O, S, NH$) с карбоновой кислотой, ангидридом, хлорангидридом, сложным эфиром, нитрилом, амидином и т. д. без выделения промежуточных продуктов (102). Аналогичным путем *o*-димеркаптобензолы со смесью карбоновой и соляной кислот превращаются в циклические соединения типа (104) [2]. Производные угольной кислоты взаимодействуют с *o*-замещенными анилинами, а также с *o*-диокси-, *o*-оксимеркапто- и *o*-димеркаптобензолами (т. е. 106; $Z, Z' = O, S, NH$), образуя



ожидаемые соединения [примеры: $-(106) + \text{диэтилкарбонат}$ или $\text{COCl}_2 \rightarrow (105)$; $(106) + \text{CS}_2 \rightarrow 2\text{-тионы}$]. Если вместо производного угольной кислоты использовать альдегид, кетон или гем-дигалогеносоединение, то образуются соответствующие неароматизованные соединения $(106 \rightarrow 107)$; некоторые из них ароматизуются самопроизвольно (стр. 247).

Аналогичные реакции протекают в случае моноциклических соединений; так, β -окси-, β -амино- и β -меркаптоациламинны [соединения (108), часто получаемые без выделения (*in situ*) из (110) и галогенангидрида, ангидрида и т. д.] при циклизации образуют соединения типа (112); 1,2-диокси-, 1,2-димеркапто-, 1,2-диамино-соединения и соединения смешанных типов $(110; Z, Z' = \text{O}, \text{S}, \text{NH})$ реагируют с фосгеном, эфирами угольной кислоты, альдегидами и кетонами, как показано $(110 \rightarrow 109; 110 \rightarrow 111)$. Эти реакции широко применяются для защиты *цис*-гидроксильных групп (пример: сахара + ацетон \rightarrow изопропилидиновые производные) и карбонильных групп (пример: стероидные кетоны + этиленгликоль \rightarrow этиленкетали). Оксазолы и тиазолы получают циклизацией α -ацетиламинокетонов $[(113) + \text{H}_2\text{SO}_4 \rightarrow (114; Z = \text{O}); (113) + \text{P}_2\text{S}_5 \rightarrow (114; Z = \text{S})]$. α -Ацетиламинокарбоновые кислоты превращаются в 4Н-оксазолы-5 под действием ангидридов кислот $(115 \rightarrow 116)$, а N-ацетилглицины $(115; R = \text{H})$ могут реагировать с альдегидами, образуя азлактоны $(115 \rightarrow 116 \rightarrow 117)$ (синтез Эрленмейера).

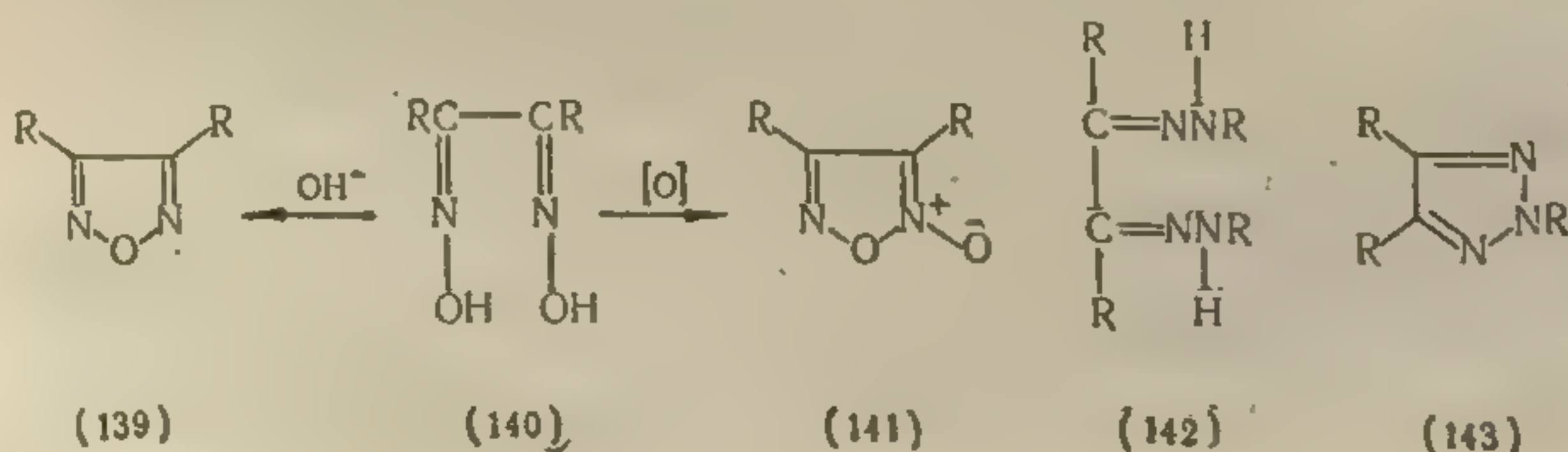
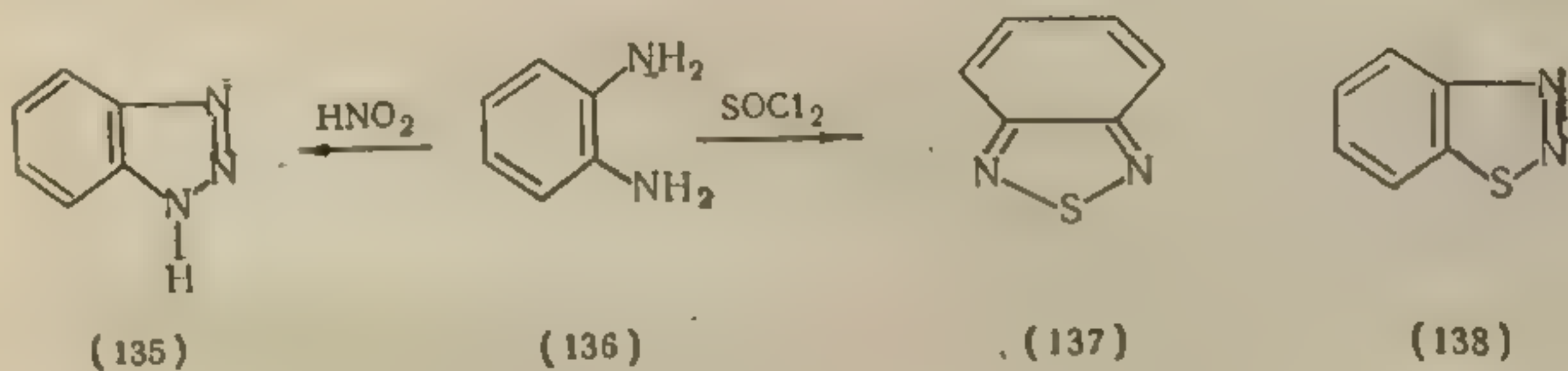
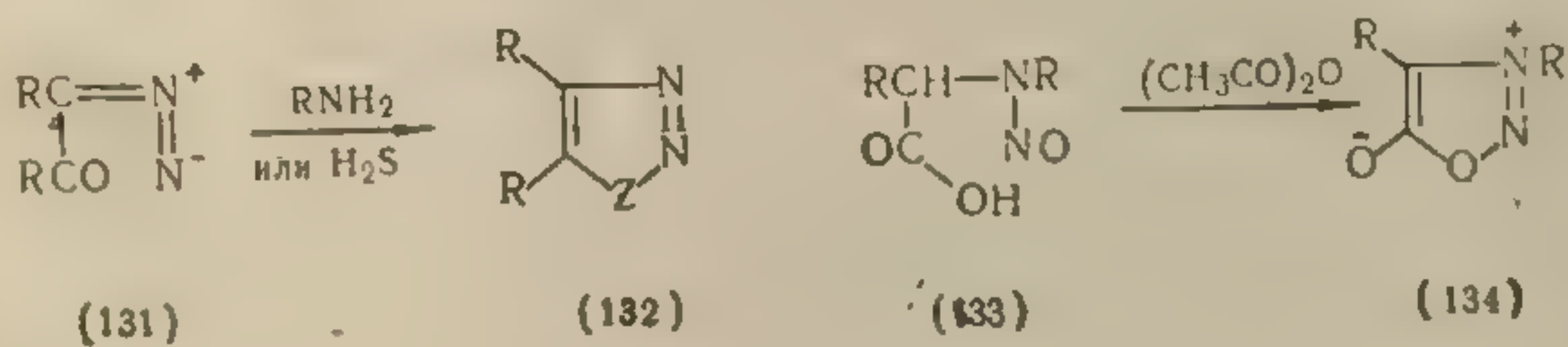
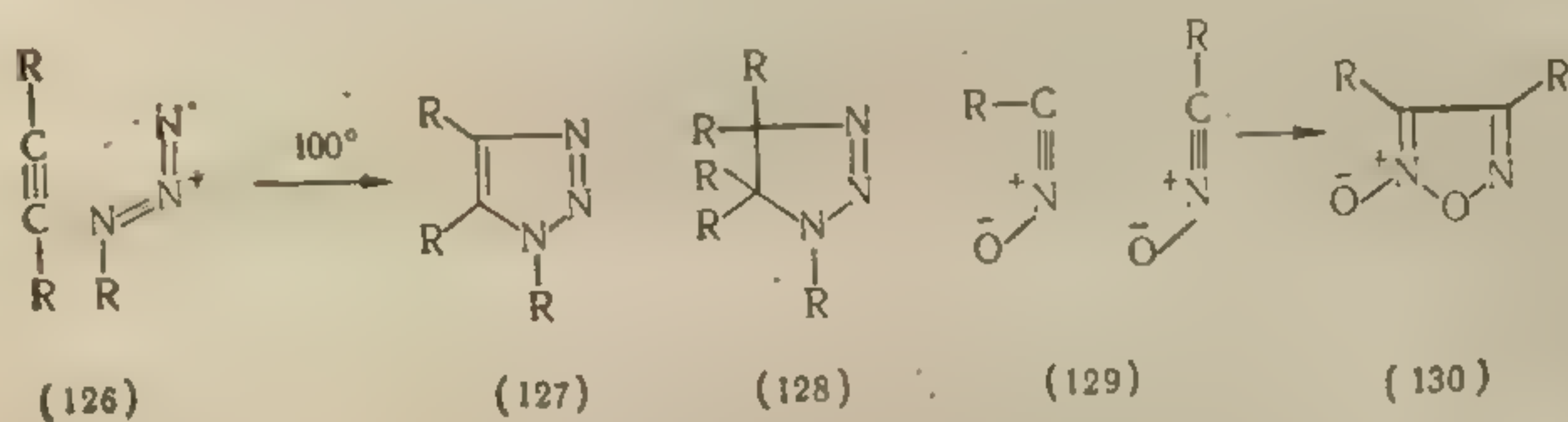
1,2- и 2,3-Связи образуются в некоторых других синтезах. α -Дикетоны могут превращаться в имидазолы $(118 \rightarrow 119)$ и 1,3-диоксолы $(120 \rightarrow 121)$. Циангидрины и нитрилы α -аминокислот конденсируются с альдегидами с образованием оксазолов и имидазолов $(122 \rightarrow 123; Z = \text{O}, \text{NH})$ соответственно. Кетоны при нагревании с цианид-ионами и карбонатом аммония дают гидантоны $(124 \rightarrow 125)$.



СОЕДИНЕНИЯ, СОДЕРЖАЩИЕ ТРИ И БОЛЕЕ ГЕТЕРОАТОМОВ

Существует много методов получения этих соединений. Наиболее важные из этих методов рассматриваются ниже.

Гетероатомы в 1,2,3-положении. Ацетилены взаимодействуют с азотистоводородной кислотой, алкил- и арилазидами с образованием 1,2,3-триазолов (126 → 127); аналогичным путем олефины, активированные электроноакцепторными группами или обладающие напряженными структурами, дают 1,2,3-триазолины (128). Аналогично происходит полимеризация нитрилоксидов (129) в фуроксаны (130). Диазокетоны образуют 1,2,3-триазолы и 1,2,3-тиадиазолы, как показано (131 → 132; Z = NR, S), а N-нитрозо-α-аминокислоты циклизуются в сидноны (133 → 134).

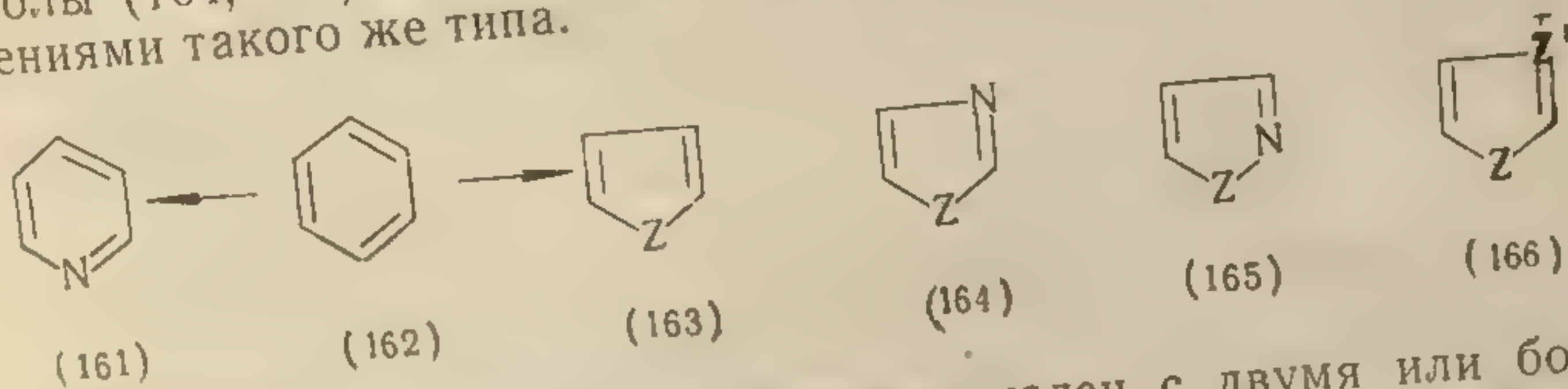


Гетероатомы в 1, 2, 3, 4-положении. Методы получения тетразола и триазазола иллюстрируются схемами (154—159).

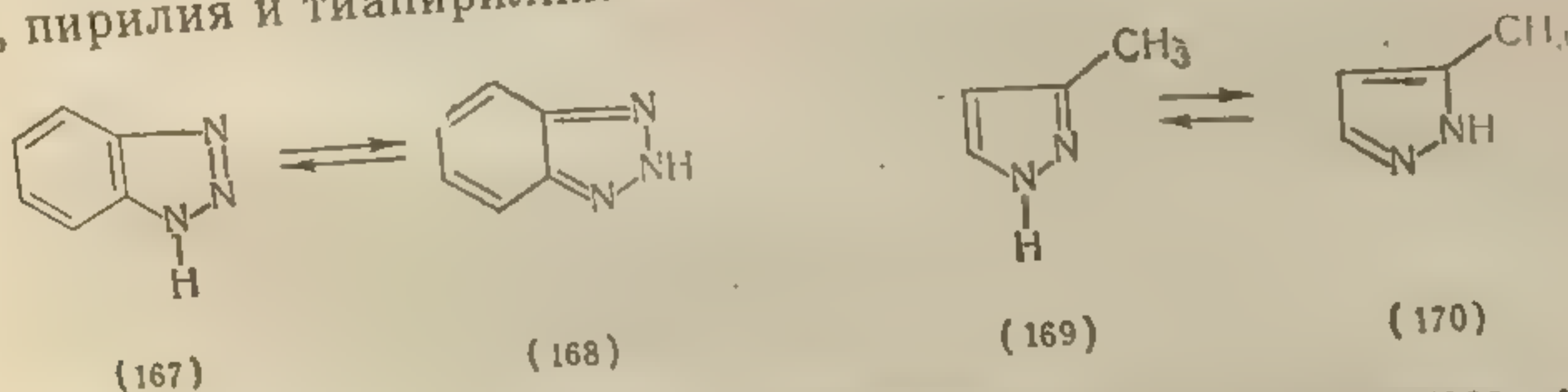
Гетероатомы в 1, 2, 3, 4, 5-положении. Ионы диазония с азотистой водородной кислотой дают пентазолы (например 160) [3, 4].

РЕАКЦИИ АРОМАТИЧЕСКИХ КОЛЕЦ

При замещении СН-группы в бензоле атомом азота получается пиридин (161), а замещение $\text{CH}=\text{CH}$ -группы на NH , O или S приводит соответственно к пирролу, фурану или тиофену (163). Азолы (164, 165) можно получить из бензола последующими замещениями такого же типа.



Химия пятичленных ароматических колец с двумя или более гетероатомами подобна химии пяти- и шестичленных ароматических соединений, содержащих один гетероатом. Так, в азолах электрофильные агенты атакуют свободные электронные пары атомов азота, связанных кратными связями (ср. пиридин), а не электрофильные пары атомов азота NH -групп или атомов кислорода и серы (ср. пиррол, фуран, тиофен). Углеродные атомы азольных колец могут подвергаться атаке нуклеофильными, электрофильными и свободнорадикальными агентами. Тиазольное, имидазольное и пиразольное ядра высокоароматичны, и обычно при нарушении ароматического секстета вещество легко вновь ароматизуется. Изоксазольное и особенно оксазольное ядра менее ароматичны. Реакции катионов пятичленных колец, содержащих два гетероатома (166; $\text{Z}, \text{Z}' = \text{O}, \text{S}, \text{NR}$), аналогичны реакциям катионов пиридина, пирилия и тиапирилия.



Все триазолы, тетразолы, несимметрично замещенные имидазолы и пиразолы могут существовать в двух изомерных формах (примеры: $167 \rightarrow 168$; $169 \rightleftharpoons 170$). Однако взаимное превращение происходит чрезвычайно легко (как рассматривается ниже), и ни в одном случае разделение таких изомеров не удалось.

осуществить. В некоторых случаях преобладает одна из форм. Сопряжение связей в бензольном кольце больше в форме (167), чем в (168), поэтому ультрафиолетовые спектры показывают, что бензотриазол существует преимущественно в виде структуры (167), а индазол — в форме (32, стр. 215). В общем экспериментальные данные пока носят случайный характер (см. также стр. 228).

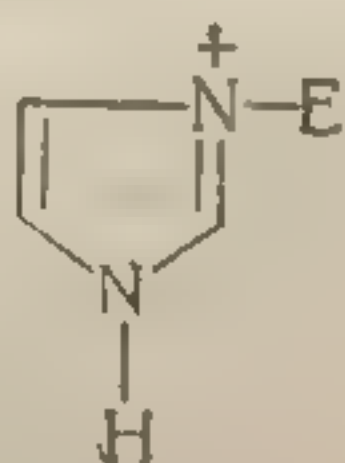
Окси-, amino- и меркаптопроизводные являются потенциальными таутомерами с переменными структурами, причем одни из них можно сравнить с пиридонами и т. д., а другие — с неароматическими кетодигидропиirroлами и т. д. Эта таутомерия рассматривается на стр. 242—244.

ЭЛЕКТРОФИЛЬНАЯ АТАКА НА АЗОТНЫЙ АТОМ КОЛЬЦА, СВЯЗАННЫЙ ДВОЙНЫМИ СВЯЗЯМИ

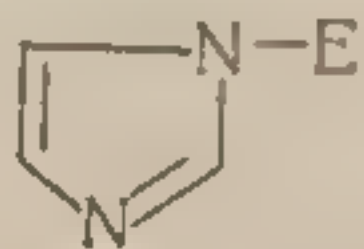
В азолах, содержащих NH-группу, электрофильная атака на атом азота, связанный двойными связями, может происходить вследствие отщепления протона из NH-группы (пример: 171 → 173). Если электрофильным агентом является протон, то эта реакция приводит к изомеризации (см. выше). Электрофильные агенты атакуют связанный кратными связями атом азота (как показано для 174, 175). Так, по направлению алкилирования до не-



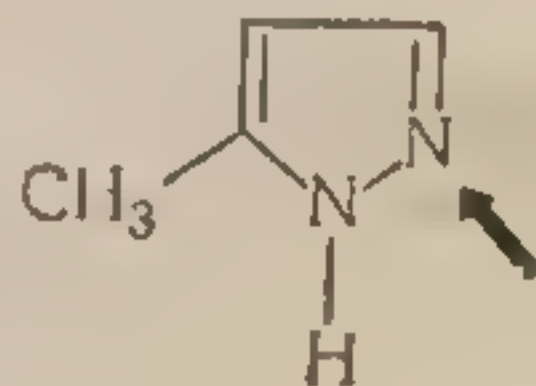
(171)



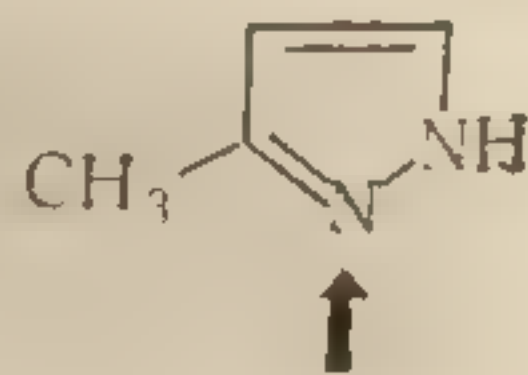
(172)



(173)



(174)

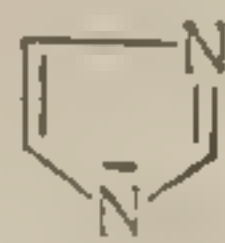


(175)

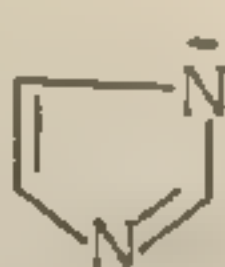
которой степени можно судить о таутомерной структуре исходных веществ, но это может ввести в заблуждение, если будет реагировать главным образом изомер, присутствующий в малом количестве и непрерывно образующийся за счет изомеризации основного компонента.



(176)



(177)

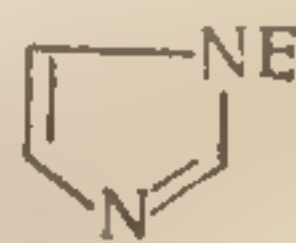


(178)

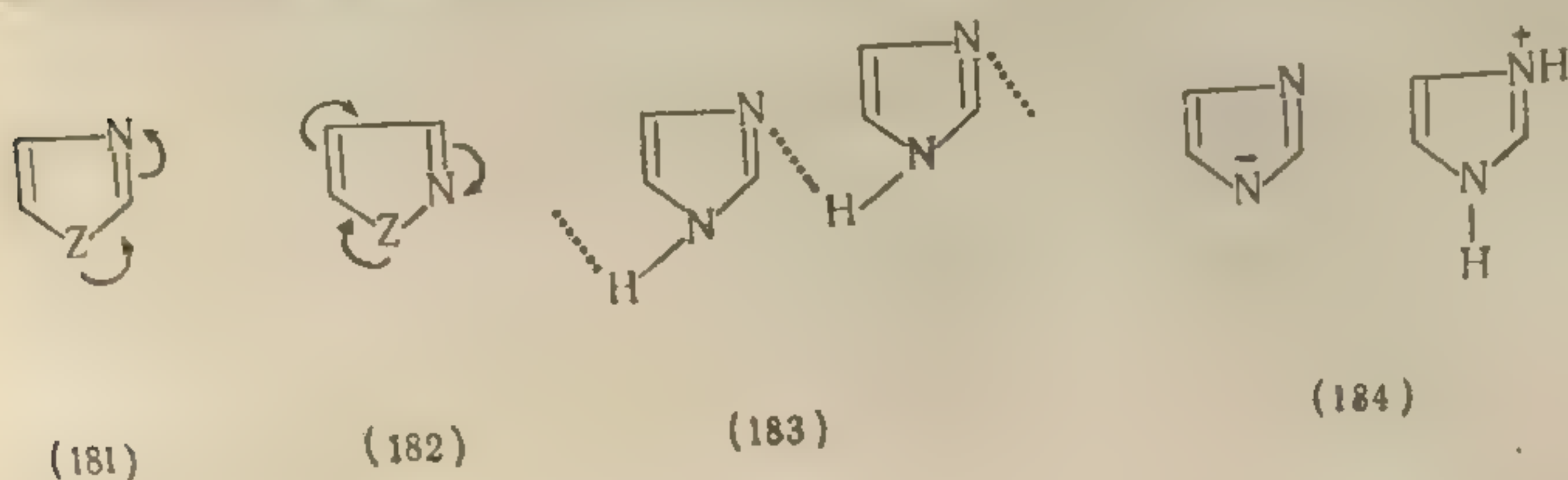


(179)

или



(180)



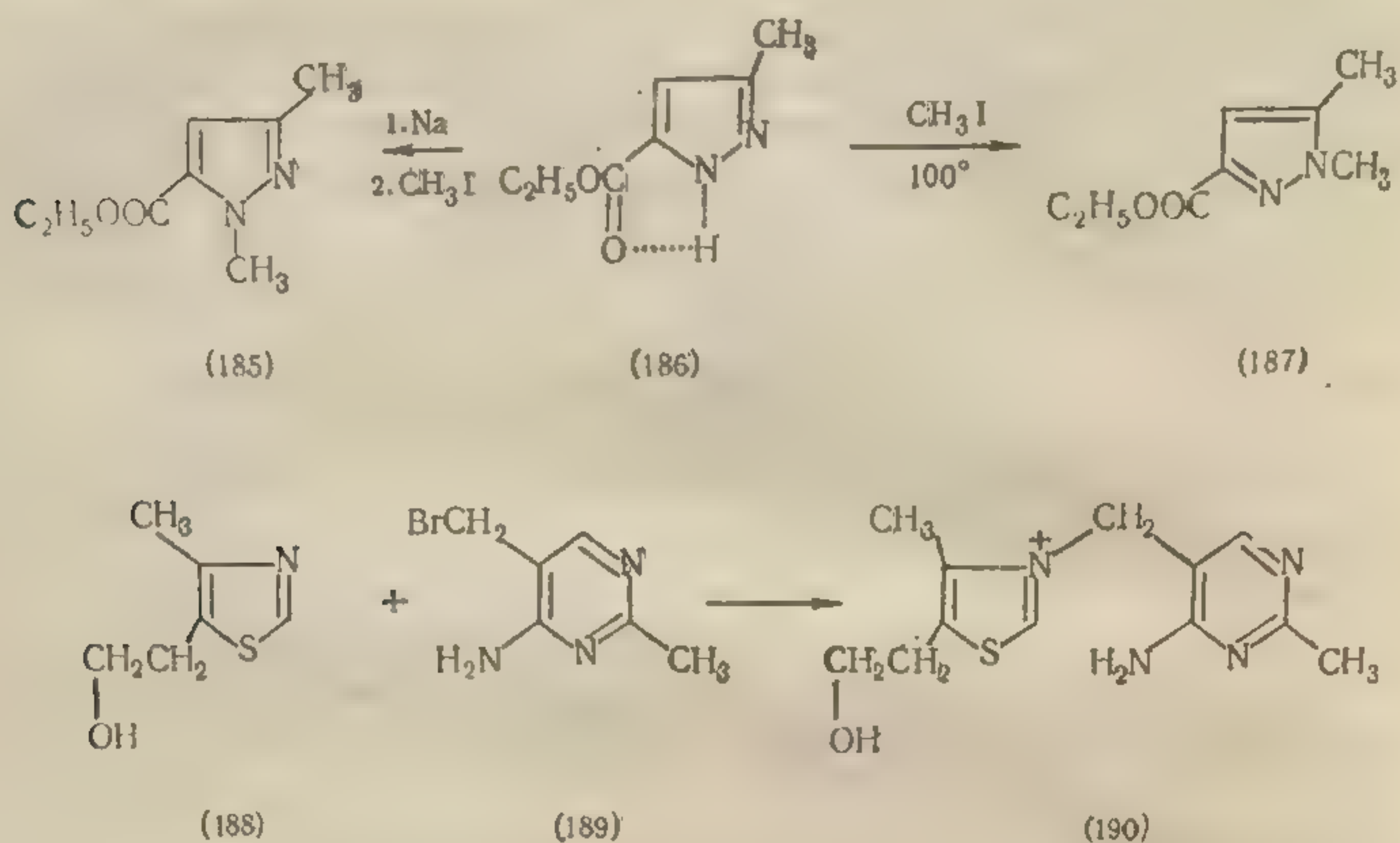
Помимо последовательных реакций типа (171 → 173) электрофильные агенты могут атаковать любой из атомов азота в анионе, который образуется при отщеплении протона (пример: 176 → 179; 180; ср. стр. 237). Имеющиеся данные часто не дают возможности установить последовательность реакций.

Протонные кислоты. Смещение связей типа (181) и (182) будет увеличивать электронную плотность у атома азота и облегчать реакции с электрофильными агентами; однако Z может также давать противоположный индукционный эффект (ср. pK_a для NH_2OH 6,0 [5], для N_2H_4 8 и для NH_3 9,5). Если оба гетероатома — атомы азота, то эффект сопряжения преобладает, когда они находятся в положении 1,3, а индуктивный эффект — при наличии атомов азота в положении 1,2; значение pK_a для имидазола (181; $Z = NH$) равно 7,0, а для пиразола (182; $Z = NH$) — 2,5; ср. pK_a пиридина, равное 5,2. Если в соединениях (181) и (182) $Z = O$ или S, то индукционный эффект, уменьшающий основность соединения, возрастает; например, пикраты оксазола неустойчивы. Заместители изменяют электронную плотность у атома азота, связанного кратными связями, а следовательно, и основность, как и в ряду пиридина (см. стр. 55). Увеличение числа гетероатомов азота ослабляет основность (диазины — более слабые основания, чем пиридины; см. стр. 131).

Гетероатомы азота могут образовывать водородные связи (ср. пиридин, стр. 55), если же соединение содержит NH -группы, то возможна ассоциация. Имидазол (183) показывает молекулярный вес в 20 раз больше ожидаемого (криоскопическое определение в бензоле) и кипит при 256°; 1-метиимидазол кипит при 198°. Другое объяснение, которое представляется возможным на основе инфракрасного спектра, состоит в том, что имидазол существует большей частью в ионизованной форме (184) [6].

Ионы металлов. С ионами металлов образуются комплексные соединения (см. стр. 55), например, Hg^{2+} и оксазол, Cu^{2+} и имидазол или Co^{2+} и бензимидазол (в витамине B_{12} , стр. 147).

Алкилгалогениды и родственные соединения. Пиразолы и имидазолы легко алкилируются (например, действием CH_3I , $(CH_3)_2SO_4$; см. реакции присоединения 171 → 173 и 176 → 179, 180,



стр. 227). Несимметричные соединения обычно дают смесь продуктов, состав которых может зависеть от условий реакции. Так, соединение (186) в зависимости от условий дает преимущественно соединение (185) или (187); различие в ориентации можно объяснить стабилизацией таутомерной структуры (186) за счет образования водородных связей. Бензотриазол можно метилировать главным образом в положение 2 (действием CH_2N_2) или в положение 1 (смесью $\text{NaOH}-\text{CH}_3\text{I}$). N-Алкилирование азолонов описано на стр. 244.

Пиразолы и имидазолы, замещенные по атому азота, оксазолы, тиазолы и другие соединения образуют с алкилгалогенидами четвертичные соли [пример: (188) + (189) \rightarrow тиамин (190)]. 2,4-Динитрохлорбензол с этими веществами не реагирует (в отличие от пиридинов, стр. 57).

Ацилгалогениды. N-Ацилпиразолы, N-ацилимидазолы и подобные им соединения можно получить обычными методами (171 \rightarrow 173; 176 \rightarrow 179, 180, стр. 226). В условиях, когда могут образоваться два продукта реакции, из-за легкости перегруппировки обычно получается только термодинамически устойчивое соединение [пример: имидазол + $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O} \rightarrow$ (192); Ag^+ -соль имидазола + CH_3COCl (191) \rightarrow самопроизвольно (192)] (стр. 245). Бензотриазол также образует 1-ацильные производные (193); соединения типа (192) и (193) сохраняют π -секстет бензольного кольца и более устойчивы, чем изомерные им 2-замещенные (191).

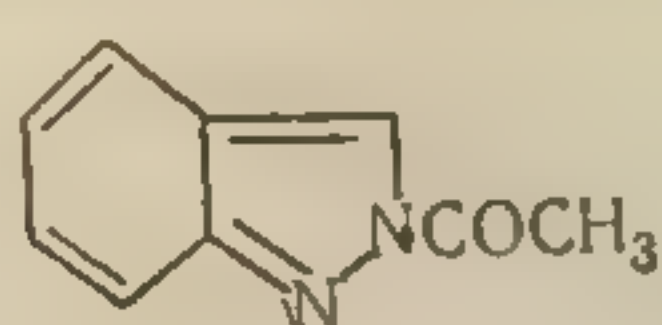
Другие реакции. Сведения об образовании комплексов с галогенами или кислотами Льюиса немногочисленны (например, AlCl_3 ,

SO_3 и т. д.) (с надкислот.

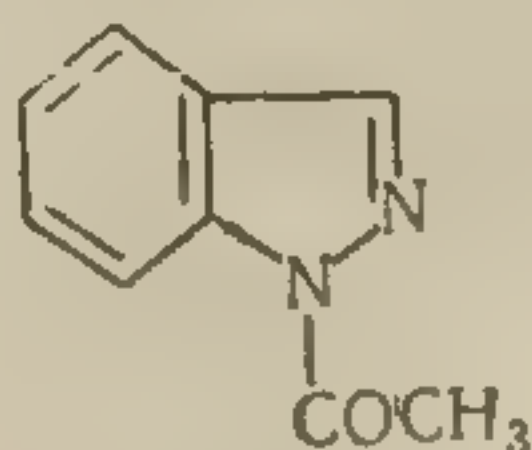
Альдегиды, и ацетилены м щими NH-груп (ср. стр. 237). единение (194) соединение (19

ЭЛЕКТРОФ

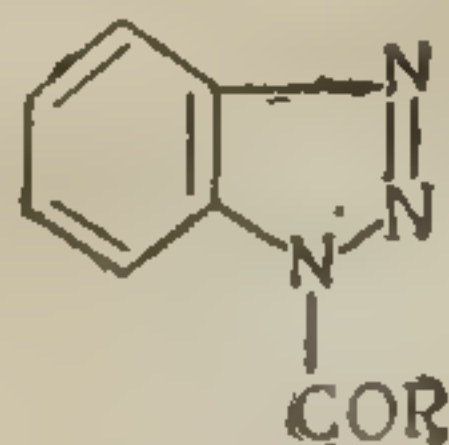
Легкость ре роатомом Z ус к электрофиль и весьма заме стр. 166). Зам уменьшает лег двух CH-груп (стр. 132). Эта ровании и реак ноислых среда тью протонизов кающих в нейт меркурирования нескельких гете тов отдельных ксазол должны легко, как бен



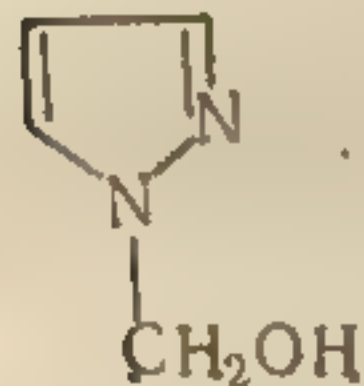
(191)



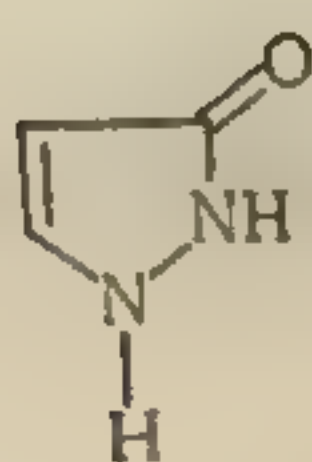
(192)



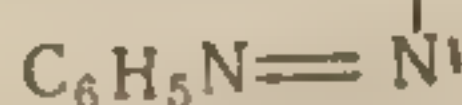
(193)



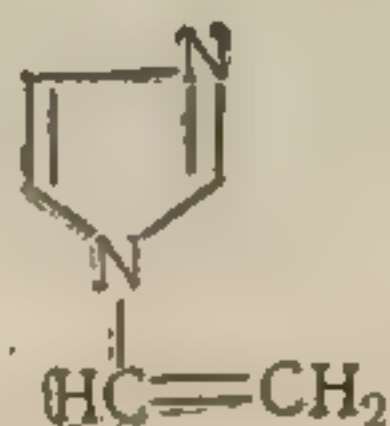
(194)



(195)



(196)



(197)

SO₃ и т. д.) (ср. стр. 58). Тиазолы дают N-окиси при действии надкислот.

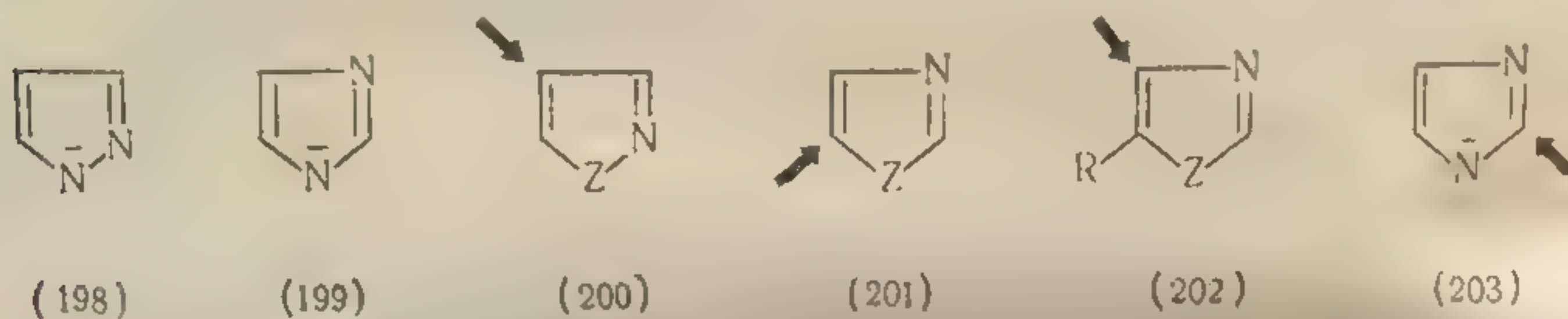
Альдегиды, соли диазония, олефины с сопряженными связями и ацетилены могут взаимодействовать с соединениями, содержащими NH-группы; эти реакции, вероятно, протекают через анионы (ср. стр. 237). Например, пиразол с формальдегидом образует соединение (194); пиразолон-3 (195) с ионом фенилдиазония дает соединение (196), а имидазол с ацетиленом — соединение (197).

ЭЛЕКТРОФИЛЬНАЯ АТАКА НА УГЛЕРОДНЫЕ АТОМЫ КОЛЬЦА

Легкость реакции. Замещение $\text{CH}=\text{CH}$ -группы в бензоле гетероатомом Z усиливает чувствительность углеродных атомов кольца к электрофильной атаке в небольшой степени, если Z — атом серы, и весьма заметно, если Z — атом кислорода или NH-группа (ср. стр. 166). Замещение одной CH -группы в бензоле атомом азота уменьшает легкость электрофильной атаки (см. стр. 47); замена двух CH -групп атомами азота уменьшает эту легкость еще больше (стр. 132). Эта дезактивация проявляется при нитровании, сульфировании и реакции Фриделя — Крафтса, которые протекают в сильнокислых средах, т. е. в условиях, когда атом азота большей частью протонизован (или связан в комплекс). Для реакций, протекающих в нейтральной среде, например для галогенирования и меркурирования, эффект дезактивации меньше. Если бы влияние нескольких гетероатомов в одном кольце являлось суммой эффектов отдельных гетероатомов, то пиразол, имидазол, оксазол и изоксазол должны были бы нитроваться и сульфироваться так же легко, как бензол; тиазол и изотиазол должны были бы реагировать

менее легко, а оксадиазолы, тиадиазолы, триазолы и т. д. — с еще большим трудом. Во всех случаях галогенирование должно бы идти легче, чем нитрование или сульфирование. В общем эти предположения подтверждаются имеющимися экспериментальными данными.

Пиразолы и имидазолы в нейтральных и щелочных растворах существуют частично в виде анионов (ср. 198, 199); в этих условиях они реагируют с электрофильными агентами так же легко, как фенол. Фенильные заместители и конденсированные бензольные кольца активируются, поэтому обычно нитруются и сульфированы именно они, а не гетерокольцо (см. стр. 239), но галогенирование часто происходит преимущественно в гетерокольце или дает смесь продуктов замещения.



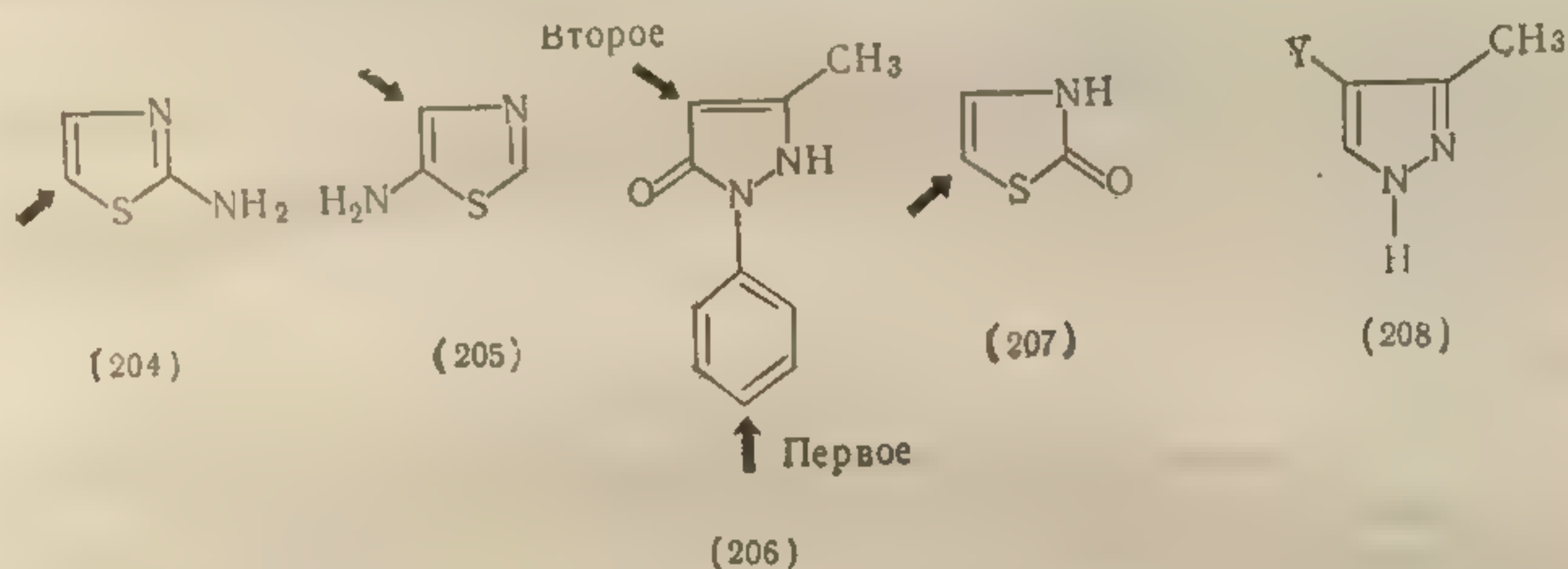
Ориентация. По отношению к электрофильным атакам атомы углерода, находящиеся в α - и γ -положении, дезактивируются атомом азота, связанным кратной связью; так, первоначальное замещение в 1,2- и 1,3-дигетеросоединениях должно происходить, как показано (200, 201). Пиразолы (200; $Z = \text{NH}$), изоксазолы (200; $Z = \text{O}$), имидазолы (201; $Z = \text{NH}$; могут существовать в таутомерных формах, так как положения 4 и 5 эквивалентны) и тиазолы (201; $Z = \text{S}$), как и следовало ожидать, вступают в реакции электрофильного замещения. Известно мало примеров реакций замещения у изотиазолов (200; $Z = \text{S}$), оксазолов (201; $Z = \text{O}$) и соединений, содержащих в одном кольце три или более гетероатомов. Дезактивация положения 4 менее эффективна в 1,3-дигетеросоединениях вследствие частичной фиксации связей (ср. стр. 75, 239), и, если положение 5 занято, замещение происходит в положение 4 (202).

Приведенные выше соображения нельзя приложить к реакциям электрофильных агентов с анионами имидазола и пиразола (198, 199). Анион имидазола замещается в положении 2 (203) (см. стр. 232); об анионе пиразола известно меньше, но анион индазола замещается в положении 3 (стр. 233).

Влияние заместителей. Так же, как в бензольном кольце, заместители могут сильно активировать [например NH_2 , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, OCH_3], сильно дезактивировать (например, NO_2 , SO_3H , $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$) или относительно мало влиять на способность кольца к дальнейшему замещению (например CH_3 , Cl). Как правило, замещения не происходит, если в кольце имеются сильно дезакти-

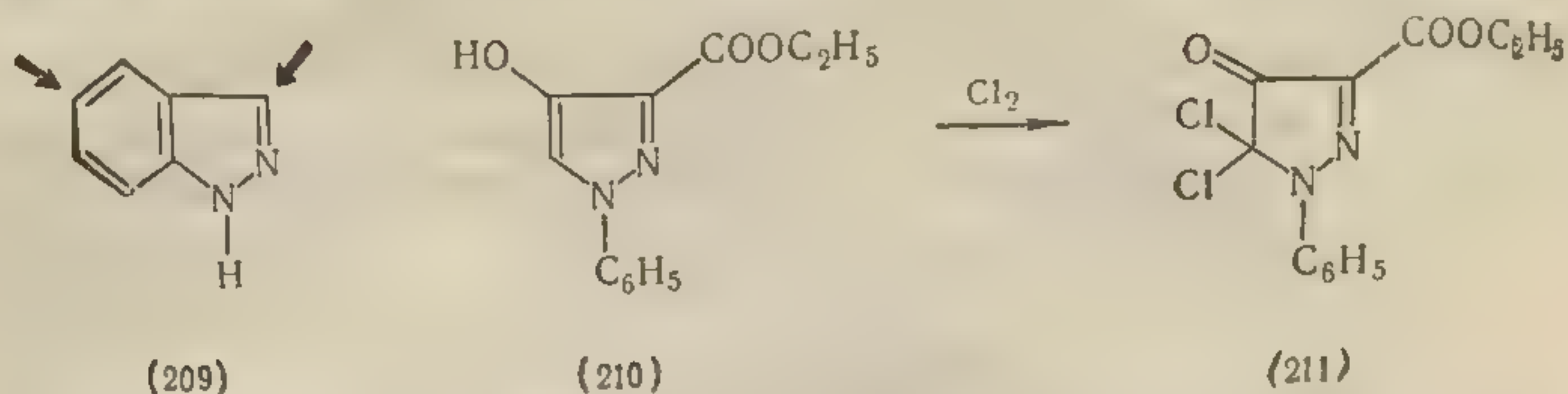
вирующие заместители. Если предпочтительное для замещения положение уже занято (ср. 200, 201), то сильно активирующие заместители могут облегчать замещение в другие положения (см. стр. 231—234). Как и в ряду пиридина, азолы легче замещаются, чем сами азолы.

Нитрование и сульфирование. Данные о нитровании и сульфировании моноциклических соединений сведены в таблицу. Условия реакции требуются более жесткие, чем для бензола, но менее жесткие, чем для пиридина. Влияние активирующих групп показано на примерах нитрования (смесь $\text{HNO}_3\text{—H}_2\text{SO}_4$, температура около 20°) и сульфирования ($\text{H}_2\text{SO}_4\text{—SO}_3$, температура около 100°). В некоторых случаях происходит обмен заместителей [пример: (208; $\text{Y} = \text{Br}$) \rightarrow (208; $\text{Y} = \text{NO}_2$)].



| Соединения | Положение заместителя | Условия | |
|-----------------------------------|-----------------------|---|--|
| | | сульфирование | нитрование |
| Пиразол | 4 | $\text{H}_2\text{SO}_4\text{—SO}_3$, 100° | $\text{HNO}_3\text{—H}_2\text{SO}_4\text{—SO}_3$, 100° |
| Имидазол | 4 (\equiv 5) | $\text{H}_2\text{SO}_4\text{—SO}_3$, 160° | Кипящая смесь
$\text{H}_2\text{SO}_4\text{—HNO}_3$ |
| 3-Метил- и 3, 5-диметилизоксазолы | 4 | HSO_3Cl , 100° | $\text{HNO}_3\text{—H}_2\text{SO}_4\text{—SO}_3$, 70° |
| 4-Метил- и 2, 4-диметилтиазолы | 5 | $\text{H}_2\text{SO}_4\text{—SO}_3$, 200° | $\text{HNO}_3\text{—H}_2\text{SO}_4\text{—SO}_3$, 160° |
| 2, 5-Диметилтиазол | 4 | $\text{H}_2\text{SO}_4\text{—SO}_3$, 200° | $\text{HNO}_3\text{—H}_2\text{SO}_4\text{—SO}_3$, 160° |

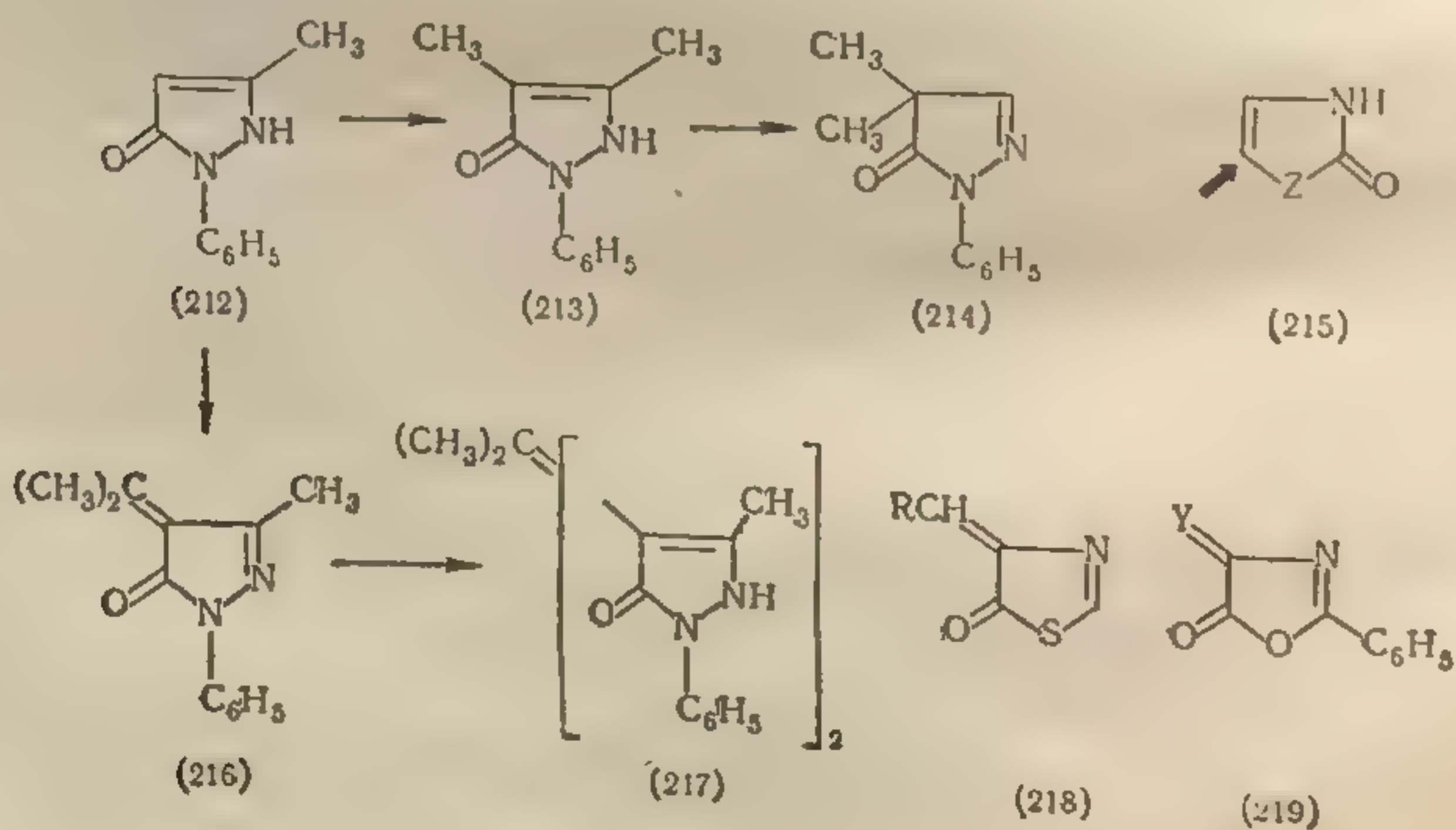
Галогенирование. Имидазолы и пиразолы легко хлорируются (например, $\text{Cl}_2\text{—H}_2\text{O}$; $\text{Cl}_2\text{—CHCl}_3$; PCl_5 ; SO_2Cl_2 ; 20°), бромруются (например, $\text{Br}_2\text{—CHCl}_3$; $\text{KOBBr—H}_2\text{O}$) и иодируются (например, $\text{I}_2\text{—NaOH}$; $\text{I}_2\text{—HIO}_3$). Как правило, вначале замещение происходит в положение 4, но затем легко замещаются и другие доступные положения в ядре, особенно в ряду имидазола.



Галогенирование ядра включает электрофильную атаку анионов типа (198, 199); в этих условиях в имидазоле вначале замещается положение 2. Индазол дает 3,5-дигалогенопроизводные (ср. 209) (Cl_2 или Br_2 в CH_3COOH при 20°). О галогенировании изоксазолов известно мало; по-видимому, 4-галогеносоединения образуются через стадию присоединения. Тиазолы галогенируются с трудом (см. стр. 237), но, например, 2- и 5-аминотиазолы галогенируются (как в 204, 205) в мягких условиях (например, галоген в H_2O , в CHCl_3). Азолы реагируют с галогенами очень легко; ароматичность кольца иногда не сохраняется (пример: 210 \rightarrow 211; ср. стр. 134).

Меркурирование. Пиразолы образуют 4-ацетоксимеркур- и 4-хлормеркурпроизводные, возможно, через промежуточный анион (198). Некоторые высокоактивированные тиазолы, например 2-аминотиазол, меркурируются в положение 5.

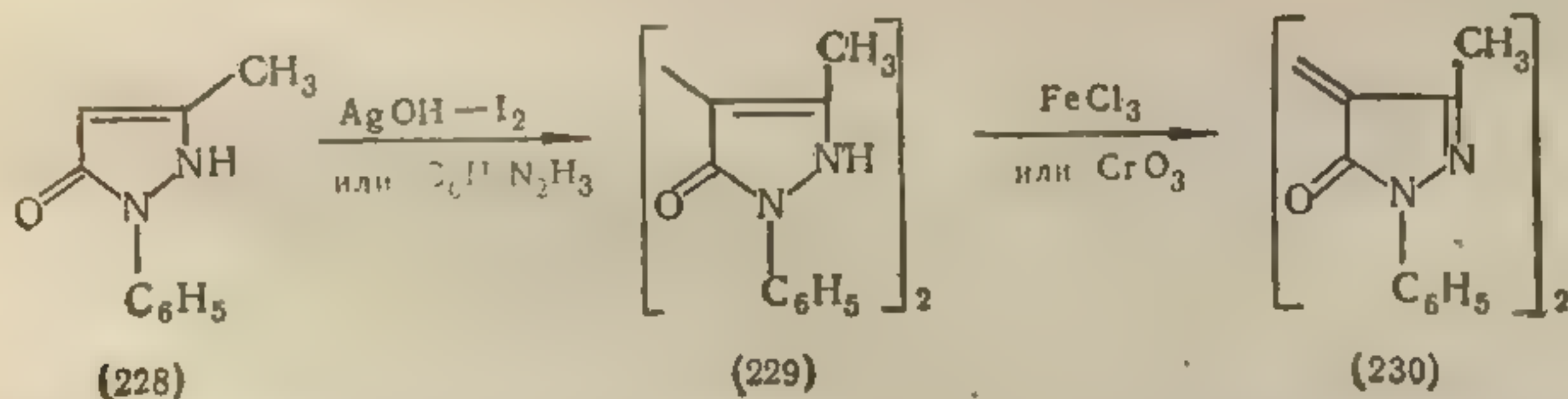
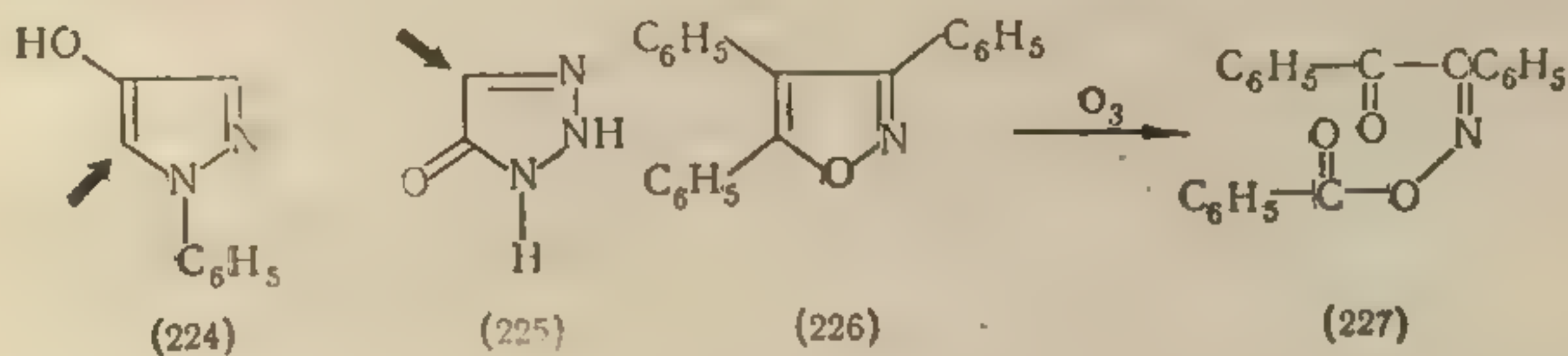
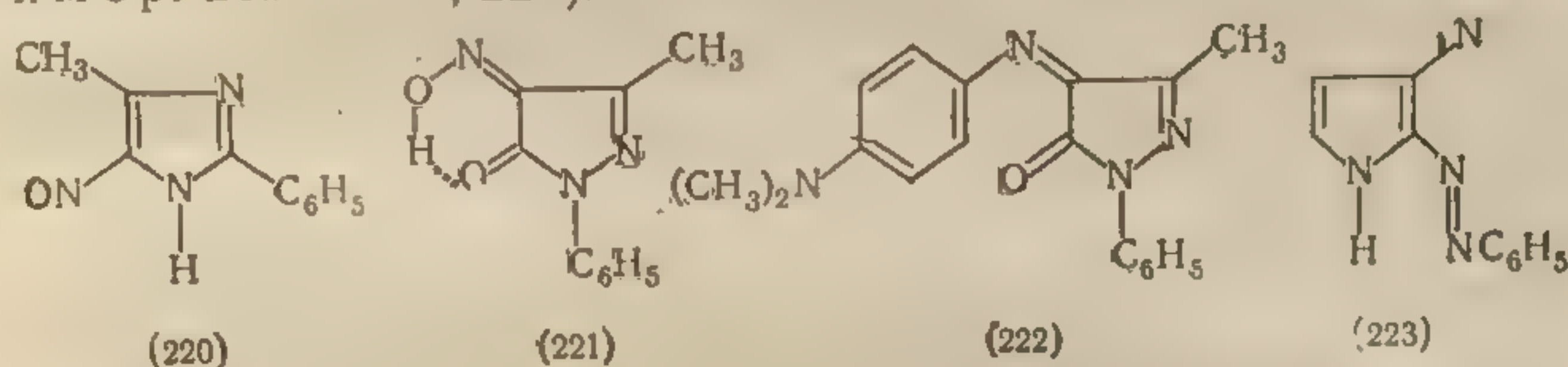
Алкилирование. Некоторые азолы могут алкилироваться по углеродному атому алкилгалогенидами [пример: (212) + CH_3I + $\text{CH}_3\text{ONa} \rightarrow$ (213) \rightarrow 214], диазометаном и алкоголями натрия в спирте (при 200° , см. аналогичную реакцию пиррола, стр. 180). Продукты N- и O-алкилирования часто образуются одновременно (см. стр. 244).



Ацилирование. 1-Арилпиразолы в условиях реакции Фриделя — Крафтса (с $\text{RCOCl} - \text{AlCl}_3$) образуют 4-ацилпроизводные. Возможно, 1-арильная группа препятствует образованию комплекса пиразол — AlCl_3 , который в других случаях подавляет реакцию. Действием хлорангидридов кислот имидазолы-2 и тиазолы-2 можно ацилировать по углеродному атому (215; $\text{Z} = \text{NH}, \text{S}$).

Альдегиды и кетоны. Альдегиды и кетоны реагируют с азолонами [примеры: (212) \rightarrow (216) \rightarrow (217); 5-окситиазол \rightarrow (218)]. В результате реакции между альдегидами и 2-фенилоксазолоном-5 [(219; $\text{Y} = \text{H}_2$; образуется в процессе реакции из $\text{C}_6\text{H}_5\text{CONHCH}_2\text{COOH} + (\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$] образуются азлактоны (219; $\text{Y} = \text{RCH}$).

Азотистая кислота и нитрозосоединения. Имидазолы образуют 4(5)-нитрозопроизводные (например, 220) в щелочной среде ($\text{C}_2\text{H}_5\text{ONO} - \text{C}_2\text{H}_5\text{O}^-$) [7]; ср. пирролы (стр. 179). Азолы могут нитрозироваться HNO_2 и реагируют с арилнитрозосоединениями (пример: 212 \rightarrow 221, 222).



Соли диазония. Ионы диазония сочетаются с имидазолом и индазолом (32, стр. 215) в положении 2 и 3 соответственно; эти реакции протекают через стадию образования промежуточных гетероциклических анионов (пример: 203 \rightarrow 223) [8, 9]. Другие

классы соединений (например пиразолы) реагируют только в том случае, если они содержат аминную, гидроксильную или потенциально гидроксильную группу (например, 204, 221 и 225 в указанные положения).

Окисление. Пиразолы, имидазолы, тиазолы, триазолы и тетразолы, как правило, устойчивы к действию окислителей (KMnO_4 , CrO_3 и т. д.). Изоксазолы более чувствительны (пример: $226 \rightarrow 227$, бензоат α -бензилмонооксима)* и оксазолы легко окисляются, например KMnO_4 .

Гидроксильные и аминогруппы облегчают окисление, поэтому могут образовываться бимолекулярные продукты (пример: $228 \rightarrow 229 \rightarrow 230$); ср. окисление некоторых фенолов и образование индиго из индоксила (стр. 199—200).

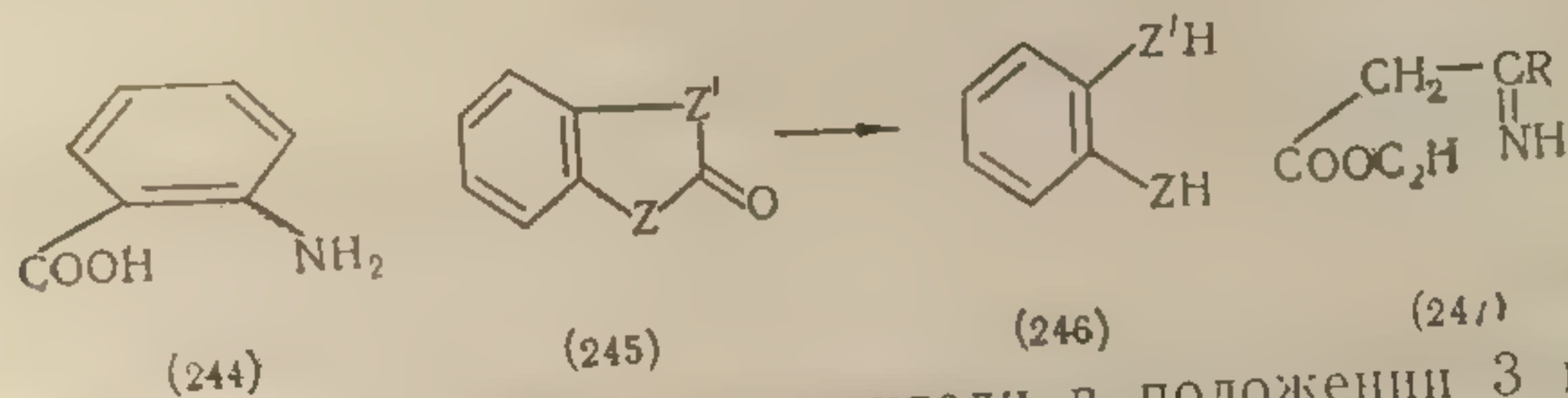
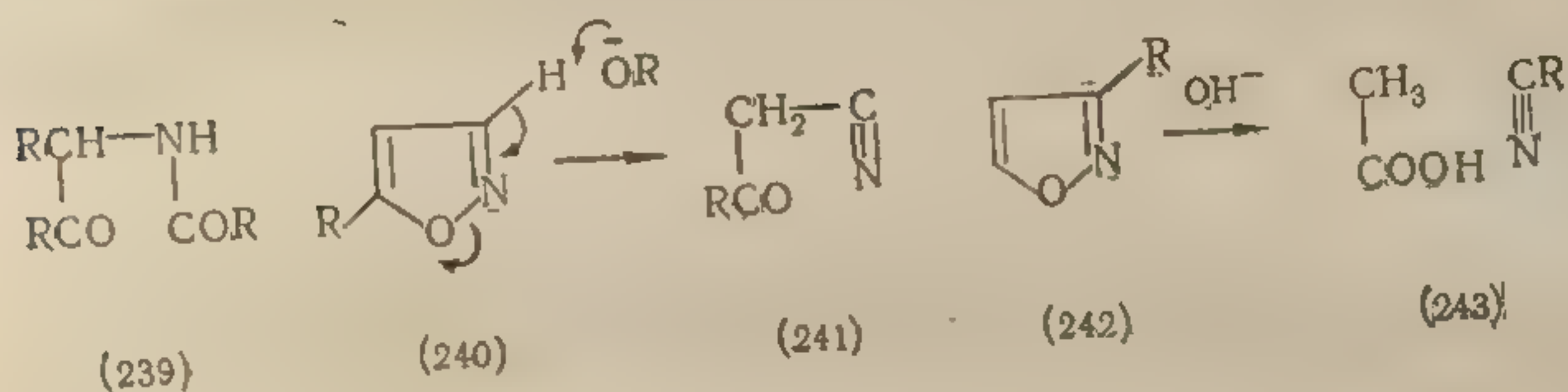
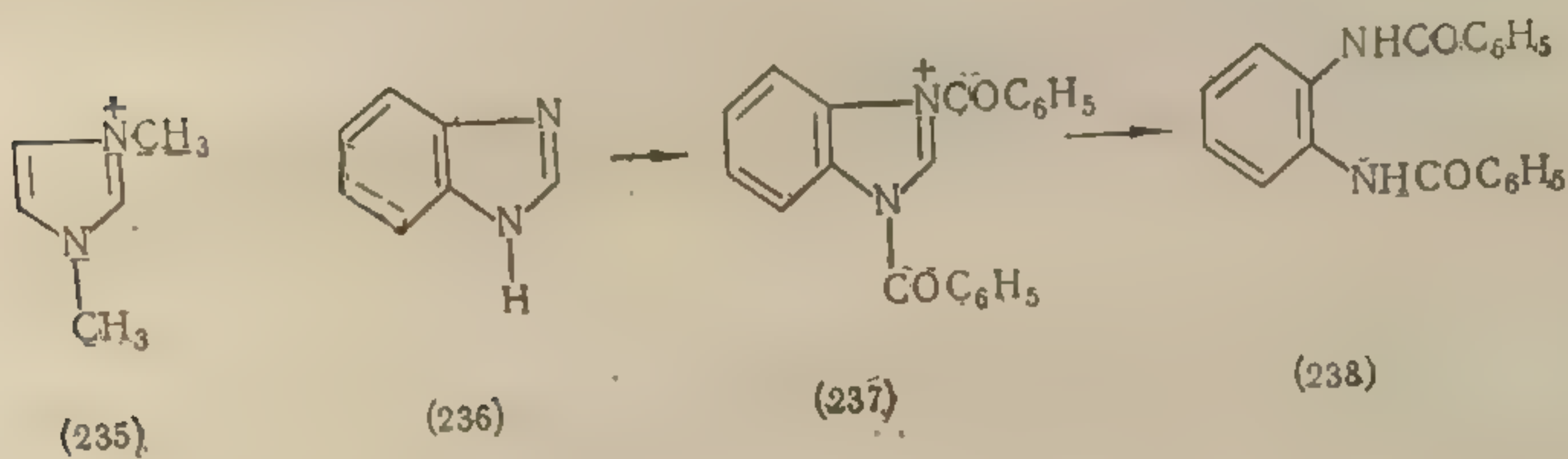
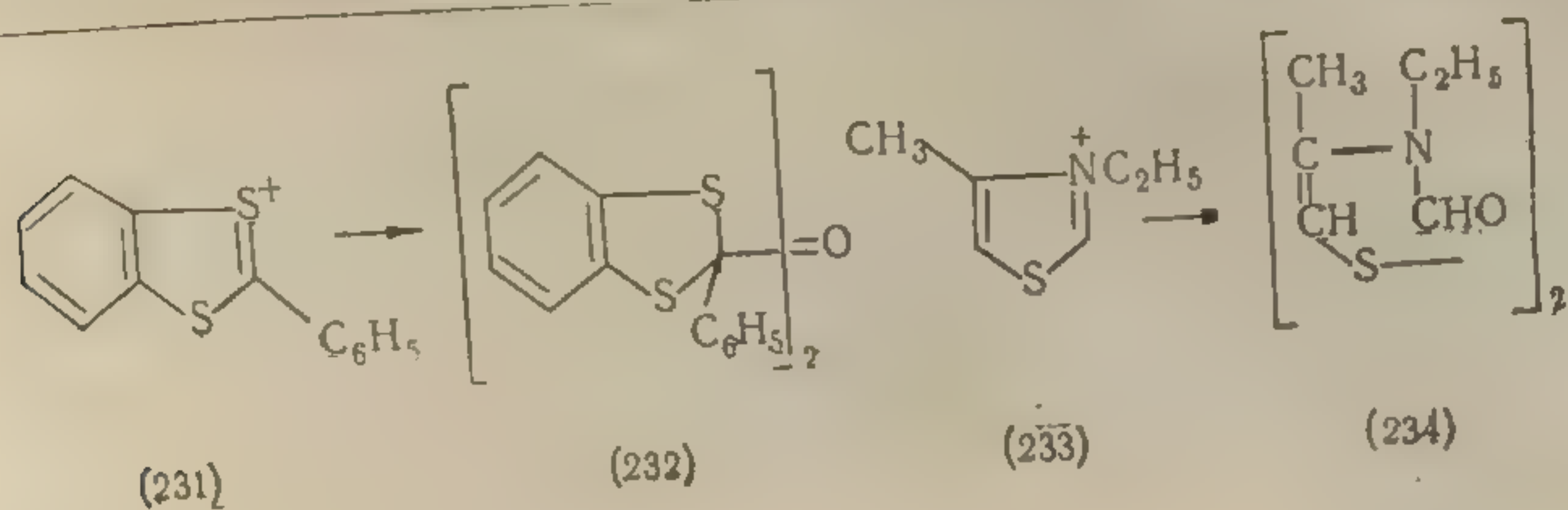
НУКЛЕОФИЛЬНАЯ АТАКА НА УГЛЕРОДНЫЕ АТОМЫ КОЛЬЦА

Углеродные атомы кольца соединений ониевого типа очень легко атакуются нуклеофильными агентами. При этом, например, в солях пиридиния и пирилия происходит замещение атомов водорода, а катионы азолия раскрывают гетероцикл. Вследствие увеличивающегося значения индукционного электронного отталкивания нуклеофильная атака на кольца, не имеющие заряда, происходит в более мягких условиях, чем в пиридинах, пиридо-нах, пиронах и тиапиронах.

Гидроксильные и алкоксильные ионы. Гидроксильные и алкоксильные ионы легко атакуют кольца ониевого типа; образующиеся вначале псевдооснования могут отщеплять воду, образуя эфир (пример: $231 \rightarrow 232$), окисляются (пример: $233 \rightarrow 234$) или распадаются [пример: ион 1,2-диметилпиразолия $\rightarrow \text{HCOOH}$ и $\text{N}_2\text{H}_2(\text{CH}_3)_2$; (235) \rightarrow две молекулы CH_3NH_2 ; (233) $+\text{PbO}_2^{2-} \rightarrow \text{PbS}$]. Имидазолы и бензимидазолы (236) под действием хлорангидрида кислоты и щелочи превращаются в соединения типа (238), вероятно, через промежуточное соединение (237); подобным образом реагируют 1,2,4-триазолы и тетразолы.

Некоторые кольца, не относящиеся к ониевому типу, также могут раскрываться в результате гидролиза. Оксазолы устойчивы к действию щелочи, но в кислой среде дают ациламинокетоны (239); легкость размыкания кольца весьма различна и зависит от имеющихся заместителей. Например, с разбавленной соляной кислотой трифенилоксазол реагирует при 240° , а 5-алкоксиоксазолы — при 20° . Изоксазолы, не имеющие заместителей в положении 3, реагируют с гидроксильными и этоксильными ионами с образованием нитрилов β -кетокислот ($240 \rightarrow 241$), тогда как

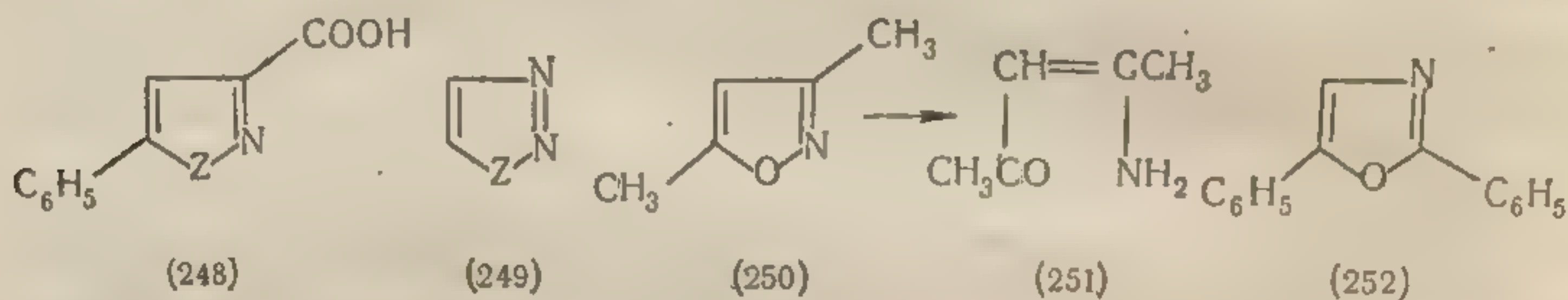
* Конфигурация этого оксима была установлена и использована для доказательства того, что в бекмановской перегруппировке реагируют *транс*-заместители.



изоксазолы, имеющие заместители в положении 3 и свободное положение 5, в более жестких условиях расщепляются с образованием кислот и нитрилов или эфиров β -кетиминокислот (242 \rightarrow 243, 247). Бензизоксазольное производное антранил (33) расщепляется щелочью до соединения (244). 1,3,4-Оксадиазолы гораздо легче гидролизуются кислотой или щелочью, чем 1,2,4-изомеры. Лишенные заряда неокислородные гетероциклы обычно устойчивы к гидролизу, за исключением тех случаев, когда с кольцом связаны гидроксильные или карбонильные группы [примеры: (245) \rightarrow (246; Z, Z' = O, S, NH); антипирин (6, стр. 212) + KOH \rightarrow C₆H₅NHNHCH₃].

Амины. Тиазолы можно аминировать в положение 2 амидом натрия при 150°. Кислородсодержащие кольца часто могут размы-

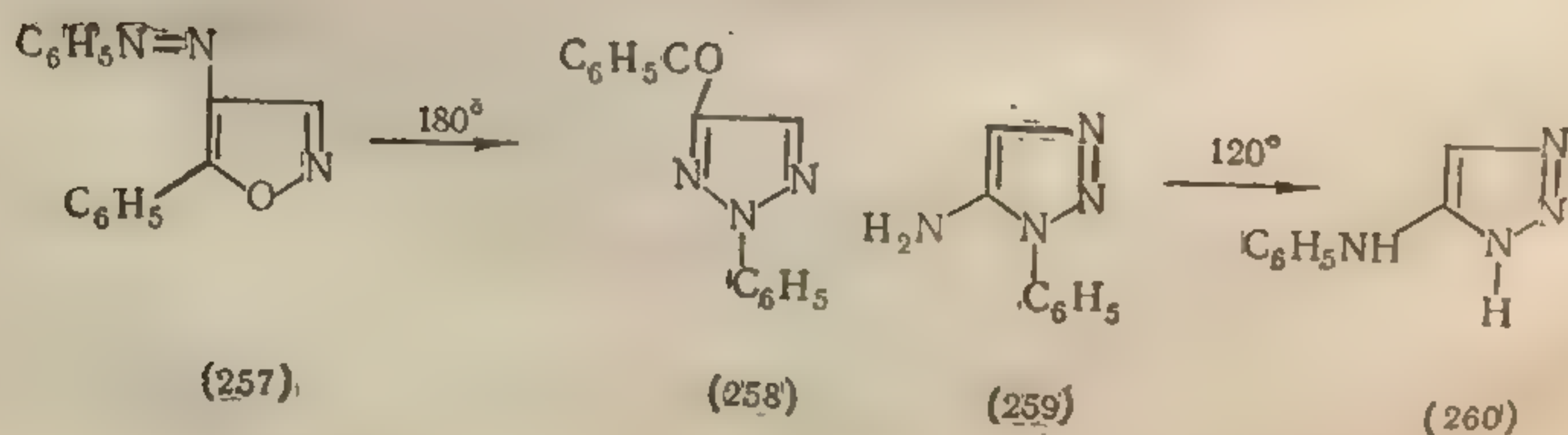
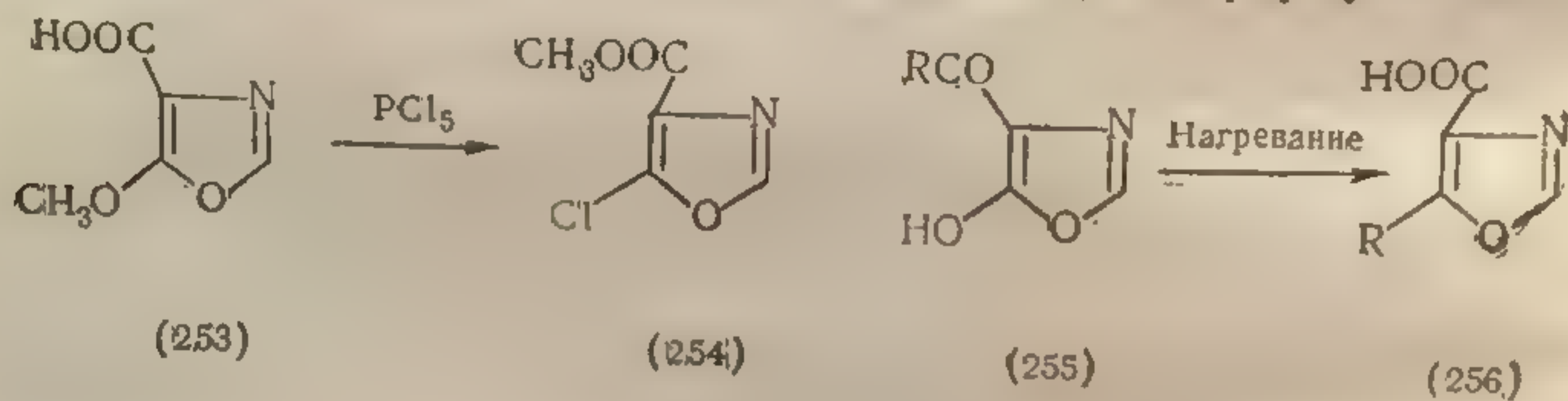
каться и замыкаться снова с образованием новых гетероциклов. Так, изоксазолы, содержащие электроноакцепторные заместители, с гидразином дают пиразолы [пример: (248; $Z = O$) \rightarrow (248; $Z = NH$); оксазолы с аммиаком при 200° или ниже, если присутствуют электроноакцепторные заместители, превращаются в имидазолы; 1,2,3-оксадиазолы (249; $Z = O$) с аммиаком и сероводородом образуют 1,2,3-триазолы и 1,2,3-тиадиазолы (249; $Z = NH, S$).



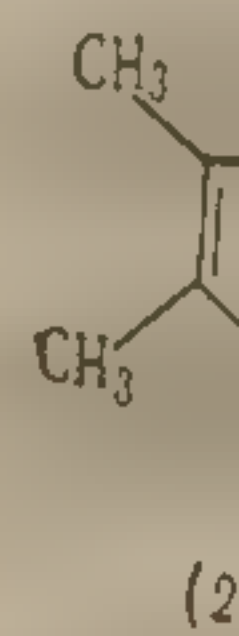
Восстановление. Пиразолы восстанавливаются, например, натрием в спирте, водородом над палладием, до Δ^2 -пиразолинов или пиразолидинов, но имидазолы обычно устойчивы к восстановлению. Изоксазолы также легко восстанавливаются, причем часто с размыканием кольца (пример: 250 \rightarrow 251); оксазолы, наоборот, более устойчивы и восстанавливаются натрием в спирте (до оксазолидинов) и алюмогидридом лития [пример: (252) \rightarrow $C_6H_5CH(OH)CH_2NHCH_2C_6H_5$] [10].

Соли тиазолия можно восстановить в их ди- или тетрагидропроизводные действием гидридов бора [11] (см. соли пиридиния, стр. 69).

Перегруппировки. Азолы, которые имеют соответствующие заместители, претерпевают перегруппировки (см. формулы 253—



260), к
углерод
Дру
легко в
щества.
[приме

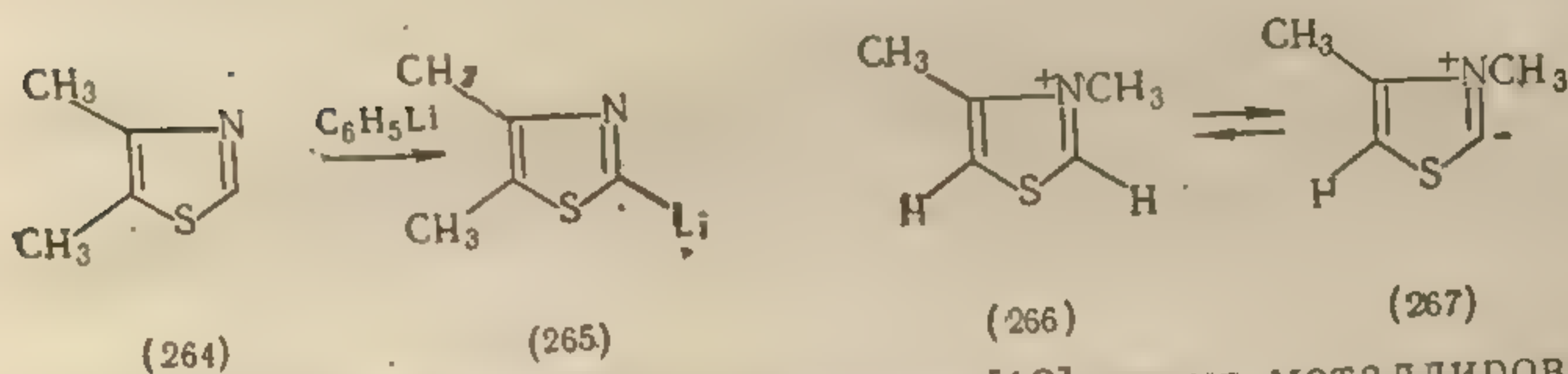
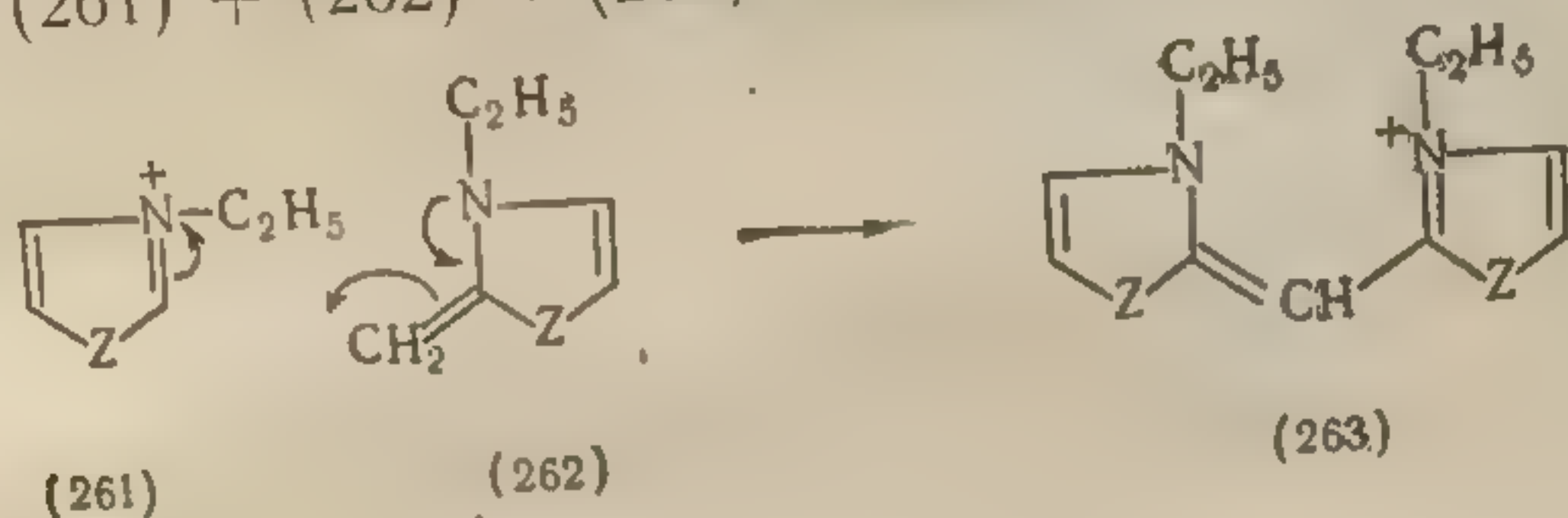


Тиазол
ся в полож
щиеся в по
протона (2
рием [13].

Нуклео
золы, тиазо
образуют с
ми Гринья
творимы, н
очень легко
идет у атом
лось в пред
акцепторных
нения; так,
ся в разбав
нах также
дают в разл
донов). Ани
тами по ато
(стр. 244) и
Реакции с
известны (п

260), которые, возможно, начинаются нуклеофильной атакой на углеродный атом кольца.

Другие реакции. Четвертичные соли оксазолия и тиазолия (261) легко взаимодействуют с ангидрооснованиями (262), образуя вещества, которые сразу же окисляются до цианиновых красителей [пример: (261) + (262) → (263; Z = O, S)].

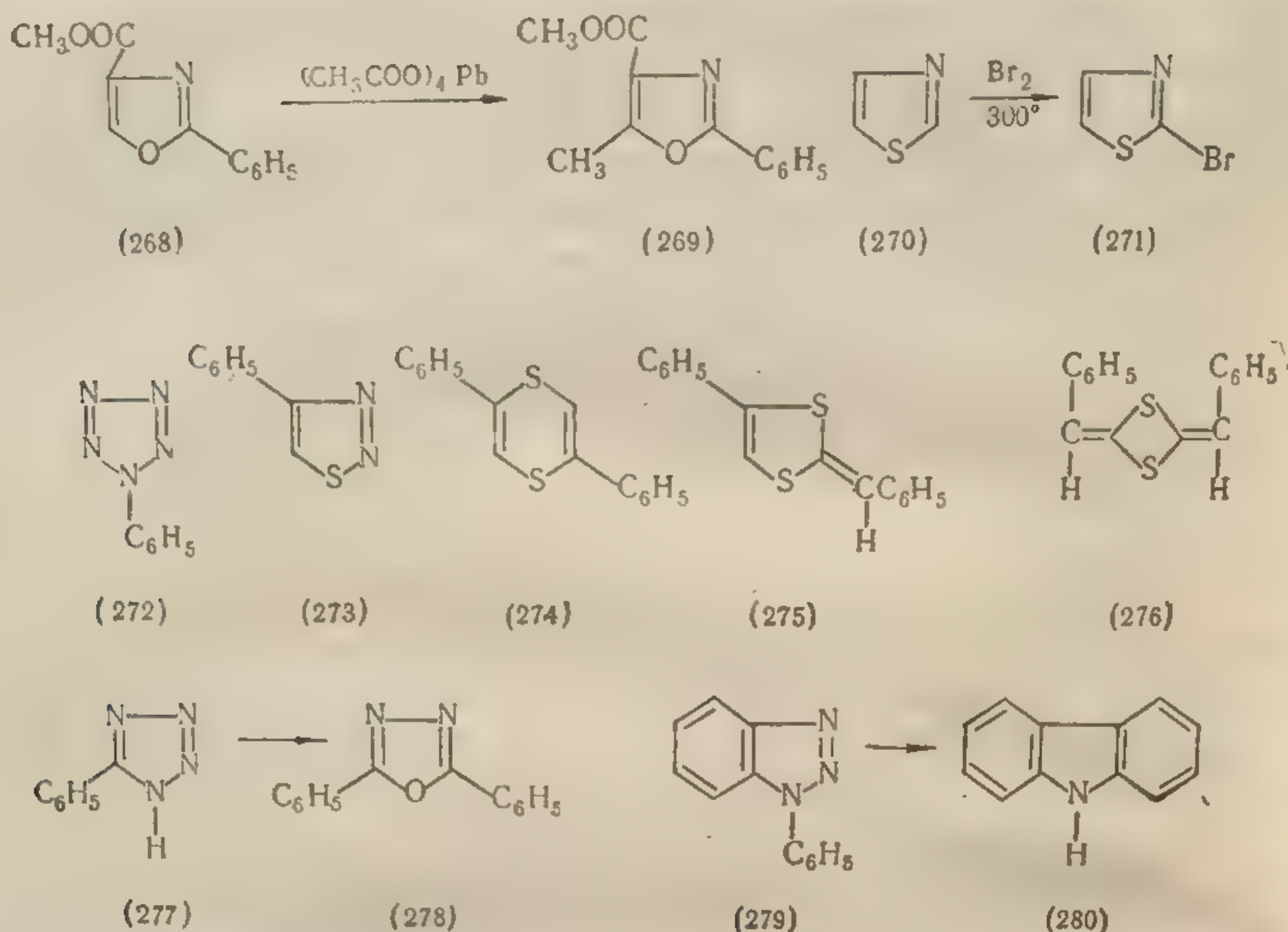


Тиазолы и 1-замещенные имидазолы [12] могут металлировать-ся в положение 2 (пример: 264 → 265). Атомы водорода, находящиеся в положении 2 ионов тиазолия, можно легко удалять в виде протона (266 → 267); в тяжелой воде происходит обмен с дейтерием [13].

ДРУГИЕ РЕАКЦИИ АРОМАТИЧЕСКИХ КОЛЕЦ

Нуклеофильные атаки на NH-группы кольца. Пиразолы, имидазолы, тиазолы и тетразолы ведут себя как слабые кислоты. Они образуют соли металлов (например, с амидом натрия, реактивом Гриньяра), которые сильно гидролизуются водой (или нерастворимы, например производные Ag^+); образующиеся анионы очень легко реагируют с электрофильными агентами. Замещение идет у атомов азота кольца или атомов углерода, как указывалось в предыдущих разделах (см. стр. 227). Наличие электроноакцепторных групп может повышать кислотный характер соединения; так, 4-нитроимидазолы и 3-галогеноимидазолы растворяются в разбавленном растворе едкого натра. NH-Группы в азилах также могут терять протон, образуя анионы, которые вступают в различные реакции (ср. анионы, образующиеся из пиридонов). Анионы реагируют очень легко с электрофильными агентами по атому углерода кольца (стр. 232), атому азота кольца (стр. 244) и по экзоциклическому атому кислорода (стр. 244).

Реакции свободных радикалов. Реакции свободных радикалов известны (примеры: 268 → 269; 270 → 271), но мало изучены.



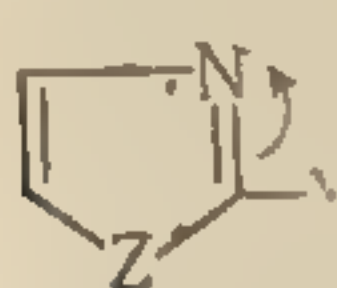
Отщепление азота. В некоторых гетероциклах может происходить отщепление азота; пентазолы (272) самопроизвольно образуют азиды, обычно при температуре ниже 20° [14, 15]; 1, 2, 3-тиадазолы дают различные вещества (273 \rightarrow 274, 276) [16]. Аналогичным путем тетразолы с хлорангидридами кислот в пиридине при 50° образуют 1, 3, 4-оксадиазолы [примеры: (277) + $\text{C}_6\text{H}_5\text{COCl} \rightarrow$ (278) [17], а 1-фенилбензотриазолы превращаются в карбазолы (279 \rightarrow 280; см. также стр. 101).

РЕАКЦИИ ЗАМЕСТИТЕЛЕЙ, СВЯЗАННЫХ С АРОМАТИЧЕСКИМ КОЛЬЦОМ

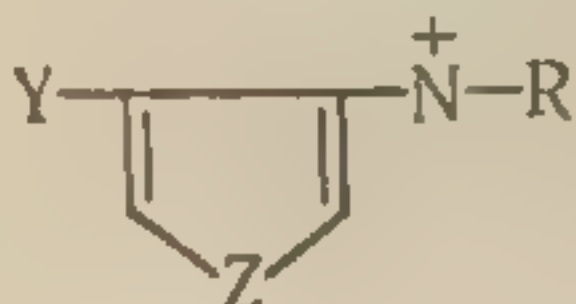
ЗАМЕСТИТЕЛИ У УГЛЕРОДНОГО АТОМА

В имидазолах, тиазолах и оксазолах положение 2 является электрононенасыщенным, и заместители в этом положении обычно вступают в такие же реакции, как α - или γ -заместители в пиридинах: галогены относительно легко замещаются; метильные группы активны; соединения, содержащие гидроксильные группы, существуют в виде азолонов (лактамы). Заместители, находящиеся в положении 4 этих соединений, также находятся в α -положении к атому азота, связанному двойной связью, но вследствие фиксации связи этот атом азота мало влияет на них даже в том случае,

когда он становится четвертичным (282) (ср. заместители в положении 3 изохинолинов, стр. 75). Как правило, заместители в положениях 4 и 5 реагируют, как подобные заместители в бензольном ряду.



(281)



(282)



(283)



(284)

Заместители в пиразолах и изоксазолах, независимо от своего положения, обычно обладают теми же свойствами, что и заместители в бензольном кольце, а не такие же α - или γ -заместители пиридина. Электродонорный эффект сопряжения для NH-группы «пиррольного типа» и кислородного атома «фуранового типа», очевидно, важнее индукционного электроакцепторного эффекта в пиразоле и изоксазоле (283). Однако атомы галогенов и метильные группы в положениях 3 и 5 пиразолов и изоксазолов (283) активны, если атом азота в кольце становится четвертичным (284).

Два и более заместителя в одном и том же соединении взаимно влияют на реакционную способность друг друга больше, чем в ряду бензола.

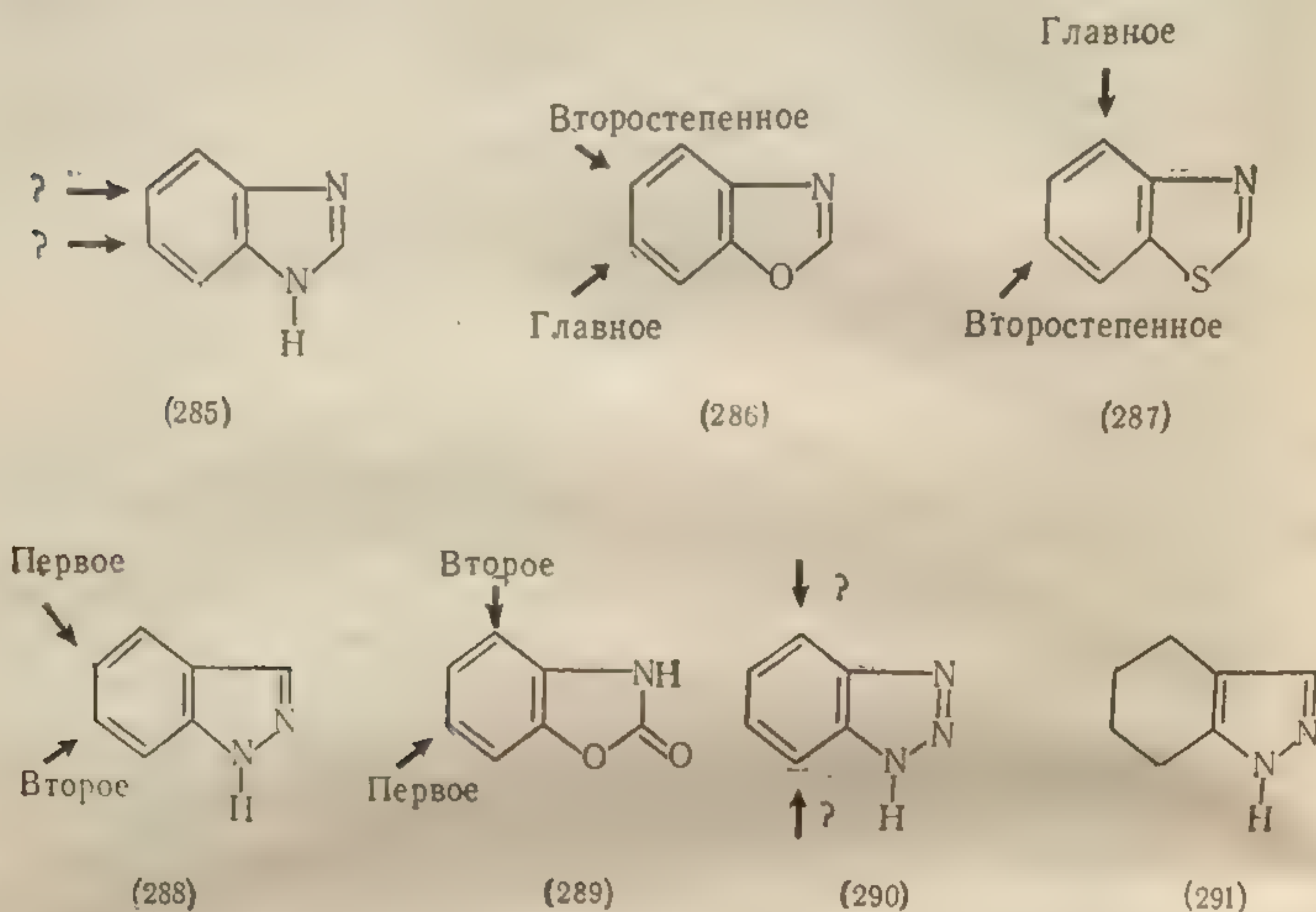
Конденсированные бензольные кольца. В бензазолах электрофильное замещение происходит в бензольном кольце в условиях, аналогичных тем, которые применимы для самого бензола. Иногда это положение изменяется (см. формулы 285—290) по причинам, которые не совсем понятны.

Бензольные кольца, например в бензотриазоле и бензимидазоле, можно разрушить окислением (KMnO_4), хотя выходы продуктов реакций ниже по сравнению с бензопиридинами (стр. 77). В некоторых случаях каталитическое восстановление направляется в бензольные кольца; так, индазол с H_2 над платиной дает соединение (291); бензимидазол реагирует точно так же.

Арильные группы. Арильные группы легко вступают в реакции электрофильного замещения, которые протекают преимущественно в *п*-положении (пример: нитрование всех типов фенилтриазолов, фенилоксазолов и фенилимидазолов смесью азотной и серной кислот при 100° ; см. стр. 228—231). Если гетероциклическое кольцо содержит электроакцепторные группы, то может происходить конкурирующее *мета*-замещение; например, в 2-фенилимидазол-4,5-дикарбоновой кислоте отношение *мета*- и *пара*-замещений равно приблизительно 3:1. Фенильная группа, связанная с частично восстановленным кольцом (292), нитруется в *м*-положение.

В пиразолах связанные с углеродом фенильные группы под действием окислителей превращаются в карбоксильные группы,

а N-фенильные группы элиминируются (через неустойчивые N-карбоновые кислоты).



Алкильные группы. Метильные группы в положении 2 имидазолов, оксазолов и тиазолов (293; $Z = \text{NH}, \text{O}, \text{S}$) активны, т. е. могут отщеплять протоны, образуя анионы. Анионы реагируют с электрофильными агентами так же, как анионы из α - и γ -метилпиридинов [пример: (293) + $\text{ZnCl}_2 + \text{C}_6\text{H}_5\text{CHO} \rightarrow$ (294), 170°].

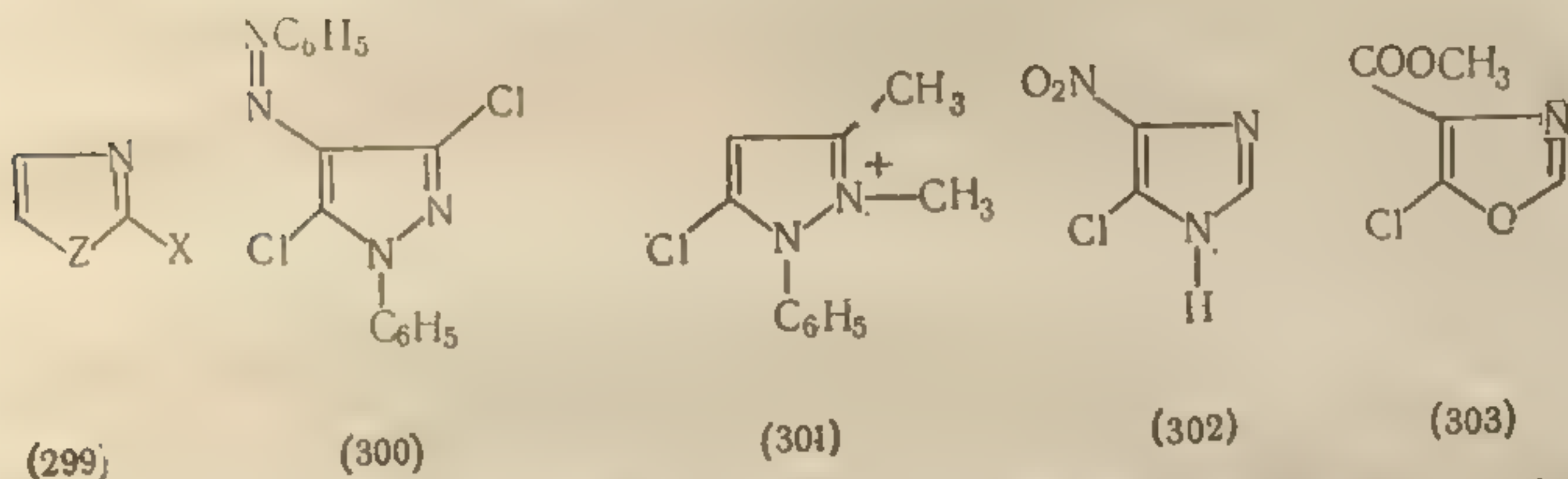
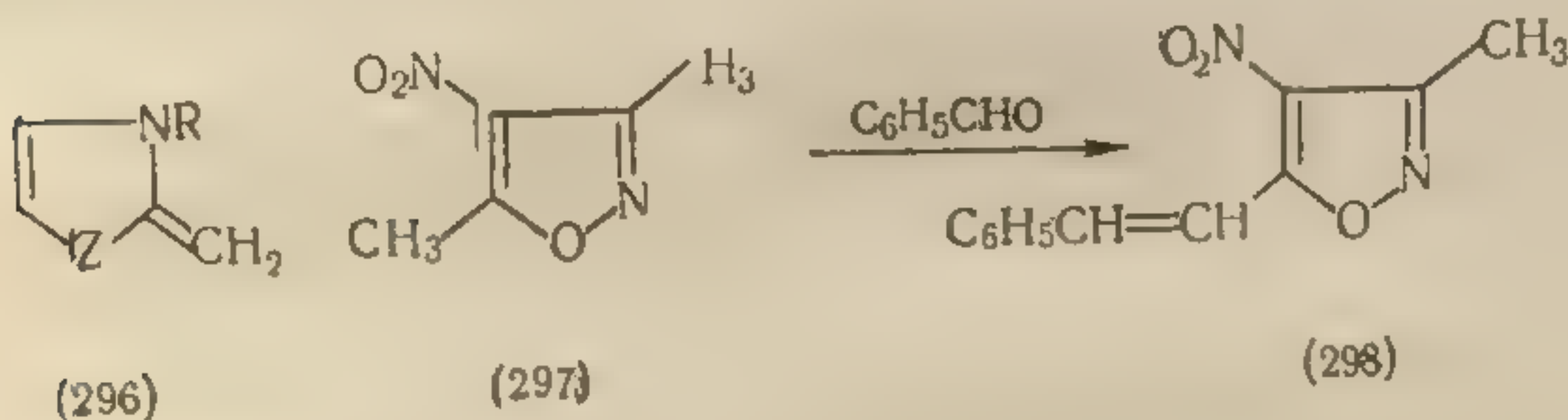
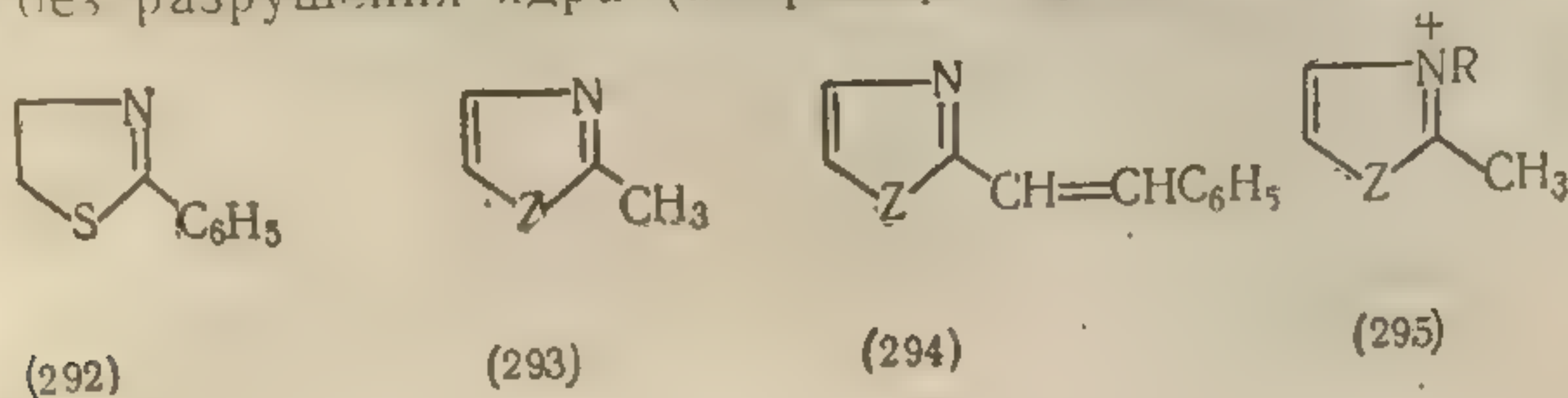
В производных ониевого типа (например 295) метильные группы в положении 2 еще более реакционноспособны, и отщепление протона облегчено. Образующиеся ангидрооснования (296) могут быть выделены или реагируют в процессе образования с альдегидами, нитрозосоединениями, кольцами ониевого типа (с образованием цианиновых красителей, см. стр. 237) и т. д. Эти реакции параллельны реакциям соответствующих соединений пиридиния (стр. 79).

Как правило, метильные группы в положениях 4 и 5 имидазола, оксазола и тиазола не вступают в эти реакции даже если кольцо становится катионом. Метильные группы в пиразолах и изоксазолах также, по-видимому, не реакционноспособны, за исключением тех случаев, когда они активированы электроноакцепторными заместителями (пример: 297 \rightarrow 298); фиксация связи приводит к тому, что метильная группа в положении 5 становится реакционноспособной.

(299)

Атомы
жения 2 н
производн
3-триазоло
вия реакци
или γ -галог
сравнению
соединения
шаться гру
образуются
нов в други
изоксазола
цанной с
влиянием с
мы галоген
(302) и (30
ния (300).
Пример
имидазола. Из
галогена в то
но, ти

Алкильные группы обычно можно окислить до карбоксильных групп без разрушения ядра (например, перманганатом калия).



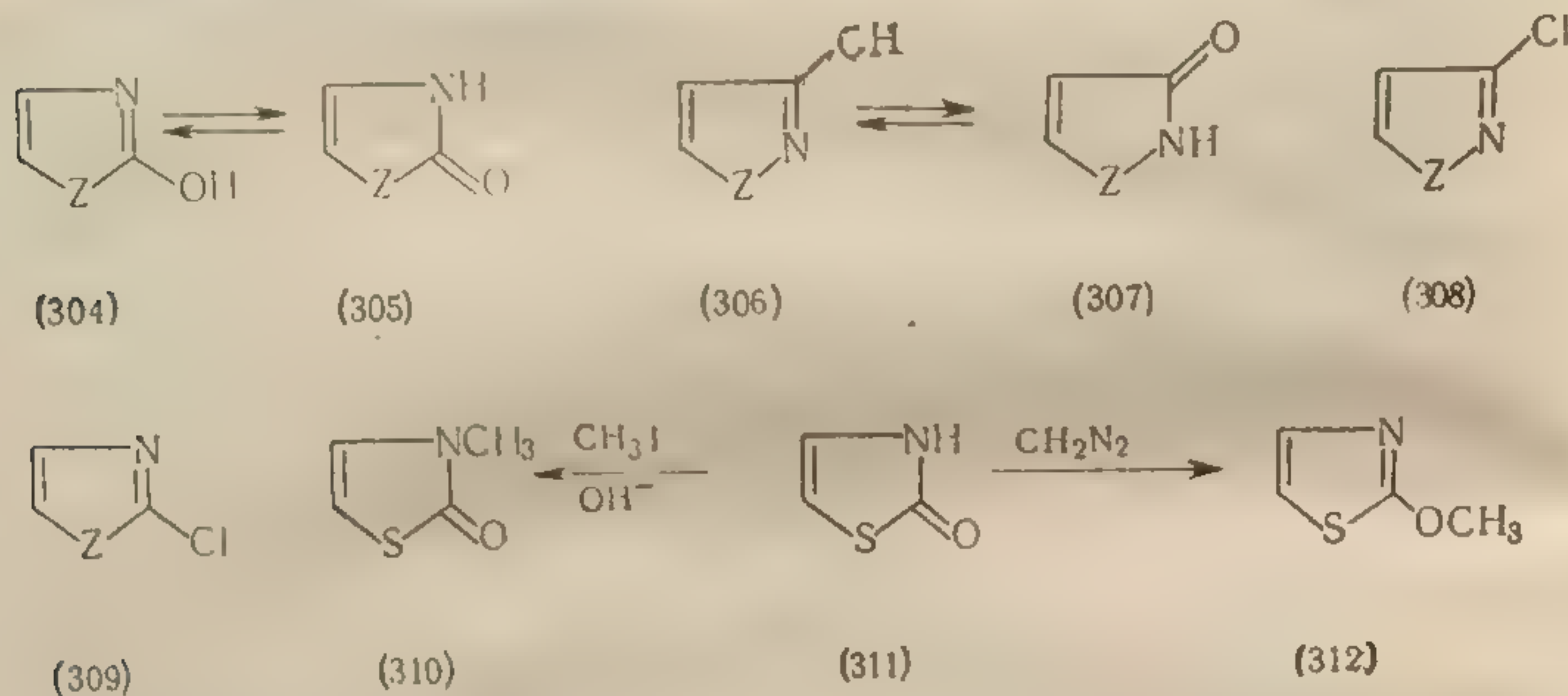
Атомы галогенов. Атомы галогенов, которые находятся в положении 2 имидазолов, тиазолов и оксазолов (299), включая бензопроизводные этих соединений, а также в положении 4 или 5 у 1,2,3-триазолов, вступают в нуклеофильные реакции замещения. Условия реакции более жесткие, чем те, которые применяются для α - или γ -галогенопиридинов (стр. 85), но гораздо менее жесткие по сравнению с условиями, необходимыми для хлорбензола. Так, в соединениях типа (299; X = Cl, Br) атом галогена может замещаться группами NHR, OR, SH, OH (в последних двух случаях образуются таутомерные вещества, см. стр. 243). Атомы галогенов в других положениях этих соединений, а также в пиразолах, изоксазолах и 1,2,4-триазолах обычно не проявляют такой реакционной способности, если они не становятся лабильными под влиянием α - или γ -электроноакцепторных заместителей. Так, атомы галогенов*, находящиеся в положениях 5 соединений (300), (302) и (303) [в отличие от атома хлора в положении 3 соединения (300), так как в этом случае связь закреплена] легко заме-

* Пример (302) неудачен, так как это таутомерная форма 4-хлор-5-нитроимидазола. В случае 1-замещенных пиразолов особенно легко замещается атом галогена в положении 5, а затем уже в положениях 4 и 3. Разница в активности двух последних менее значительна. — Прим. ред.

щаются. Атомы галогенов в кольце ониевого типа также реакционноспособны [примеры: (301) + $\text{OH}^- \rightarrow$ антипирин (6, стр. 212); (301) + $\text{SH}^- \rightarrow$ тиаантипирин; так же идет замещение на аминогруппу]. Реакционная способность атомов галогенов в положении 2 ионов имидазолия, тиазолия и оксазолия еще выше.

Атомы галогенов ядра могут замещаться атомами водорода при химическом или каталитическом восстановлении (например, P-HI , $\text{Na-C}_2\text{H}_5\text{OH}$, $\text{Zn-CH}_3\text{COOH}$, H_2/Ni); иногда одновременно происходит гидрирование кольца. Соединения Гриньяра, вступающие в обычные реакции, получают, как указано на стр. 85—86.

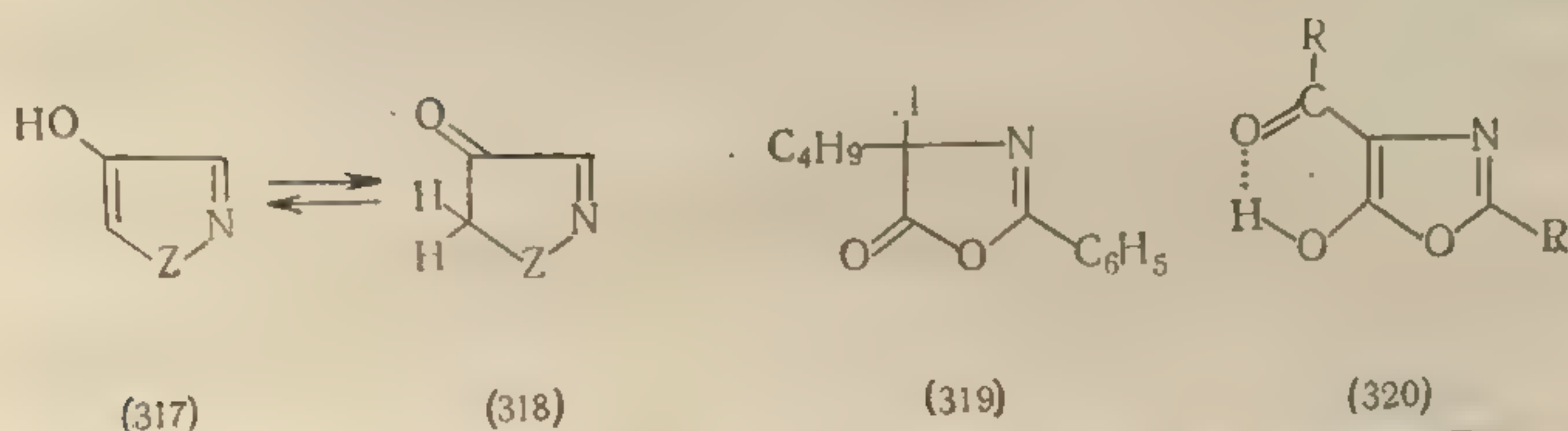
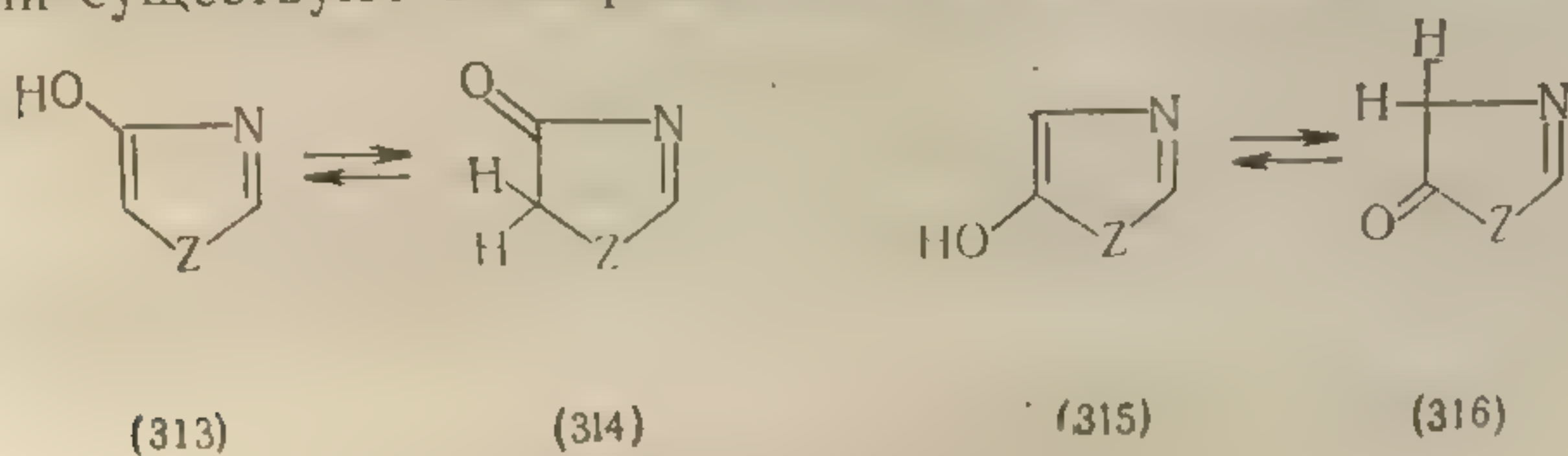
Нитрогруппы. Нитрогруппы можно восстановить каталитически и химически в аминогруппы.



Гидроксильные группы. 2-Оксиимидазолы, 2-оксиоксазолы и 2-окситиазолы (304; $\text{Z} = \text{NR}, \text{O}, \text{S}$) могут изомеризоваться в азолы-2 (305). Пиразолы, изоксазолы и изотиазолы с гидроксильной группой в положении 3 (306; $\text{Z} = \text{NR}, \text{O}, \text{S}$) могут изомеризоваться в азолы-3 (307). Имеющиеся экспериментальные данные свидетельствуют о том, что эти соединения существуют преимущественно в форме азолонов, как это показано, например, для тиазолон-2 [18] (ИК-спектры, стр. 270), бензотиазолон-2 и бензоксазолон-2 (УФ-спектры, стр. 270), оксазолон-2 и имидазолон-2 (ИК- и УФ-спектры [19]). Реакции этих соединений аналогичны реакциям пиридонов (см. стр. 90). Их можно перевести действием POCl_3 при $100-200^\circ$ в хлоразолы (307 \rightarrow 308; 305 \rightarrow 309); алкилирование может дать С- (см. стр. 232), О- или N-алкильные производные (пример: 311 \rightarrow 310, 312).

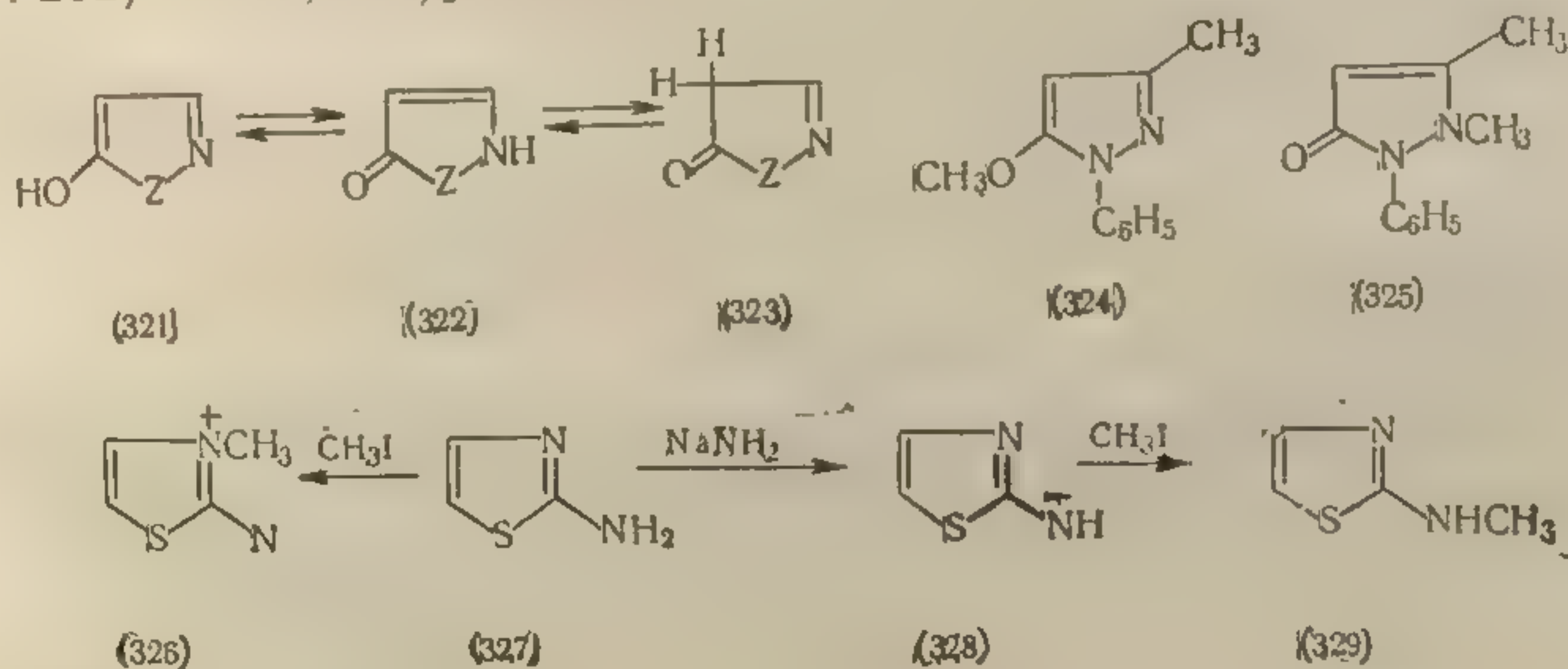
4- и 5-Оксипроизводные имидазолов, оксазолов и тиазолов (313, 315), а также 4-оксипроизводные пиразолов, изоксазолов и изотиазолов (317) не могут превращаться в соответствующие ароматические карбонильные формы. Однако возможна таутомерия, подобная той, которая существует в оксифуранах, окситиофе-

нах и оксипирролах ($313 \rightleftharpoons 314$; $315 \rightleftharpoons 316$; $317 \rightleftharpoons 318$). Представляется вероятным, что соединения этого типа в значительной степени существуют в неароматической азолоновой форме (314, 316,



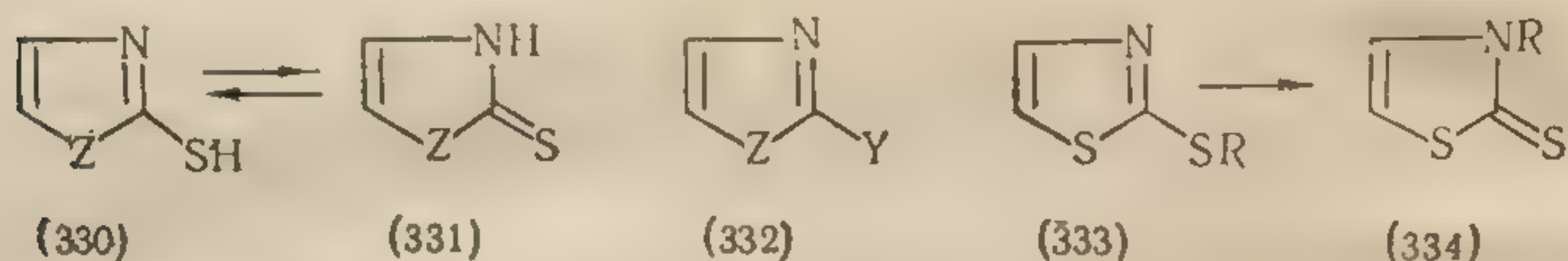
318), хотя часто они дают окраску с хлорным железом. В некоторых случаях таутомерное равновесие настолько сдвинуто в сторону неароматической азолоновой формы, что можно выделить оптически активные изомеры (например 319). Гидроксильная форма может стабилизироваться путем образования клешневидных комплексных соединений (например 320). Реакции этих соединений рассматриваются на стр. 247—248.

5-Оксиизоксазолы и 5-оксипиразолы могут претерпевать таутомерные превращения в обоих направлениях, рассмотренных выше ($321 \rightleftharpoons 322 \rightleftharpoons 323$). Об относительной устойчивости этих структур мало известно, однако важна возможность существования двух или трех типов структур. Алкилирование может давать C- (см. стр. 233), O- или N-алкильные производные [пример: (212, стр. 232) \rightarrow 324, 325)].



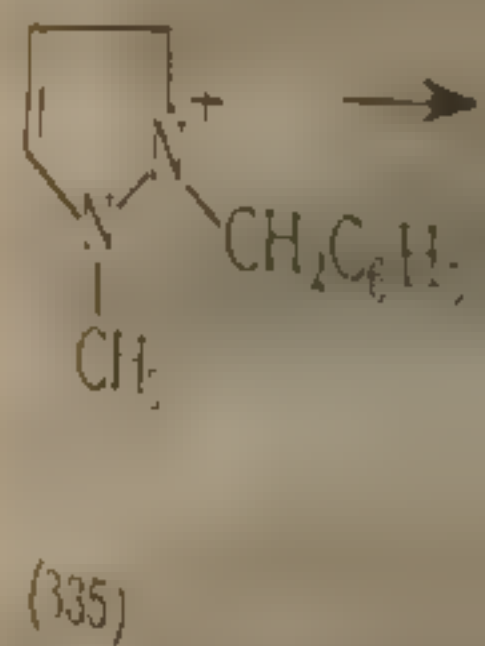
Аминогруппы. Аминосоединения, по-видимому, существуют преимущественно как таковые и не дают таутомерных иминоформ. Основность этих аминогрупп меньше, чем в анилине, и протоны присоединяются преимущественно к гетероатомам азота (см. аминопиридины, стр. 93). Алкилирование происходит по азотному атому кольца, за исключением случая применения сильнощелочных агентов, где реагирует, вероятно, промежуточный анион (ср. 327 → 326, 329). Ацилирование дает ациламинопроизводные также, как в ряду пиридина (ср. стр. 94). Как правило, аминосоединения можно диазотировать, хотя часто необходима сильноокислая среда, а иногда в качестве сопутствующей реакции происходит нитрозирование ядра. Полученные диазосоединения вступают в многочисленные реакции сочетания и замещения. Диазоангидриды могут образовываться, например, из 3-аминоиндазола; ср. пирролы (стр. 206).

4-Аминопроизводные имидазолов, тиазолов и оксазолов относительно неустойчивы (ср. аминопирролы, аминифураны и аминотиофены) и мало изучены.



Меркаптогруппы. Возможность таутомерии меркаптосоединений напоминает описанную для соответствующих оксисоединений. Наиболее известными соединениями в этом ряду являются 2-меркаптоимидазолы, 2-меркаптооксазолы и 2-меркаптотиазолы (330), которые, вероятно, существуют преимущественно в тионовой форме (331). Эти соединения дают реакции, аналогичные реакциям пиридитиона-2 и пиридитиона-4. Электрофильные агенты легко атакуют атом серы. Так, соединение (331) образует дисульфид (с иодом или NaOCl), сульфоновую кислоту (332; Y = SO₃H) при действии перекиси водорода в щелочной среде, сульфоновую кислоту (332; Y = SO₂H) или азол (332; Y = H) при действии перекиси водорода в кислой среде. Нуклеофильные агенты могут удалять протон [соединение (331) растворяется в щелочах и образует соли с тяжелыми металлами] или атакуют углеродный атом, связанный с атомом серы [(331) + RNH₂ → (332; Y = NHR); (331) + S₂Cl₂ → (332; Y = Cl)].

2-Алкилтиотиазолы (333) вступают в реакции нуклеофильного замещения, и эта склонность повышается у соответствующих четвертичных аммониевых соединений. Эти соединения реагируют с ангидрооснованиями, образуя цианиновые красители (см. стр. 237) и другими нуклеофильными агентами [например OH⁻, RNH₂,



Пиразольные
золы (пример
местителей изме
N-Алкильные
N-Ацильные гру
нения, содержа
тами [21, 22]. А
хорошими фосфе
N-ацилимидазо
N-Окиси [наприм
лород при ката

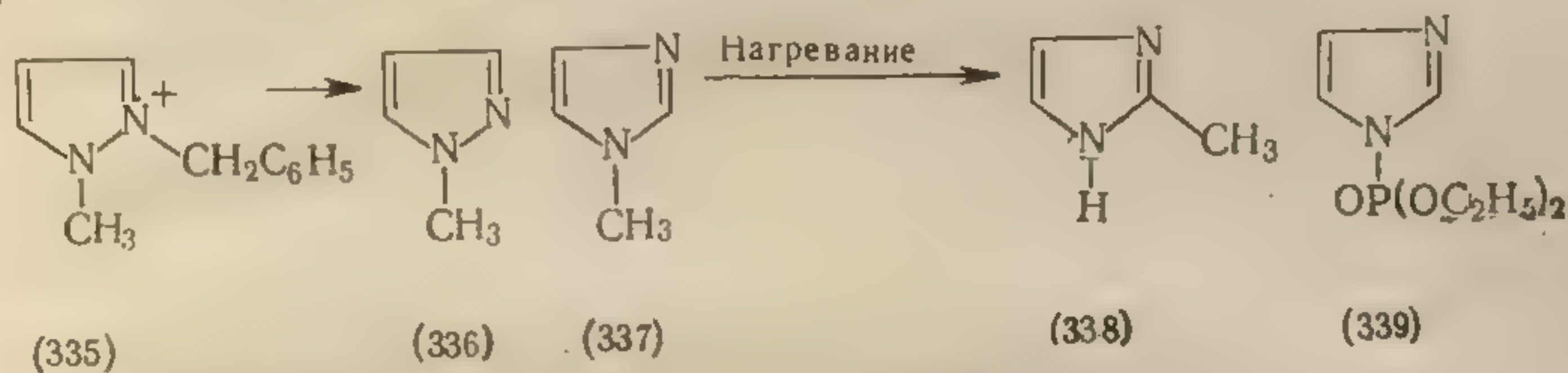
НЕАРОМАТИЧЕС
же, как и их али
ляют реакции ар
считать дигидро
торые неа

$\text{CH}_2(\text{COCH}_3)_2$. 2-Алкилтиотиазолы могут перегруппировываться (пример: 333 \rightarrow 334, I_2 , 200°) или окисляться до сульфонов.

Сульфогруппы. Эти группы в положении 2 оксазолов и тиазолов претерпевают нуклеофильное замещение, подобное соответствующим галогенопроизводным.

Карбоксильные и другие группы. Для декарбоксилирования карбоновых кислот требуются более высокие температуры, чем в ряду пиридина (стр. 192); например, 2-, 4- и 5-карбоновые кислоты тиазола декарбоксилируются в хиолине соответственно при 53 , 184 и 169° . Имидазол-, оксазол- и тиазол-2-уксусные кислоты неустойчивы и легко декарбоксилируются (при температуре около 100° ; ср. пиридин-2- и -4-уксусные кислоты).

Карбоновые кислоты (за исключением случаев, когда этому мешает декарбоксилирование), альдегиды и кетоны обычно реагируют так же, как и их аналоги в ряду бензола.



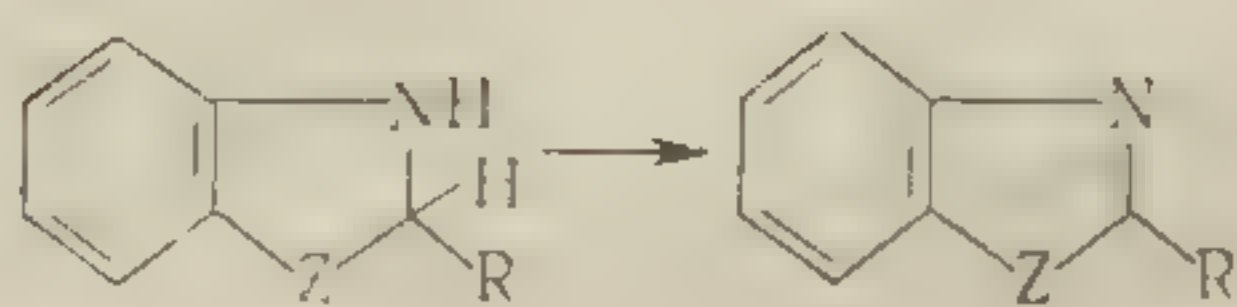
ЗАМЕСТИТЕЛИ ПРИ АТОМЕ АЗОТА КОЛЬЦА

Пиразольные четвертичные соли при нагревании дают пиразолы (пример: 335 \rightarrow 336). Относительная легкость потери заместителей изменяется в ряду бензил $>$ алкил $>$ арил.

N-Алкильные группы иногда мигрируют (пример: 337 \rightarrow 338). N-Ацильные группы в ди-, три- и тетразолах лабильны, и соединения, содержащие их, являются активными ацилирующими агентами [21, 22]. Аналогично этому соединения типа (339) являются хорошими фосфорилирующими агентами [23]. N-Ацилпиразолы и N-ацилимидазолы легко изомеризуются (ср. 191 \rightarrow 192, стр. 229). N-Окиси [например, фуроксаны (130; стр. 223)] легко теряют кислород при каталитическом или химическом восстановлении.

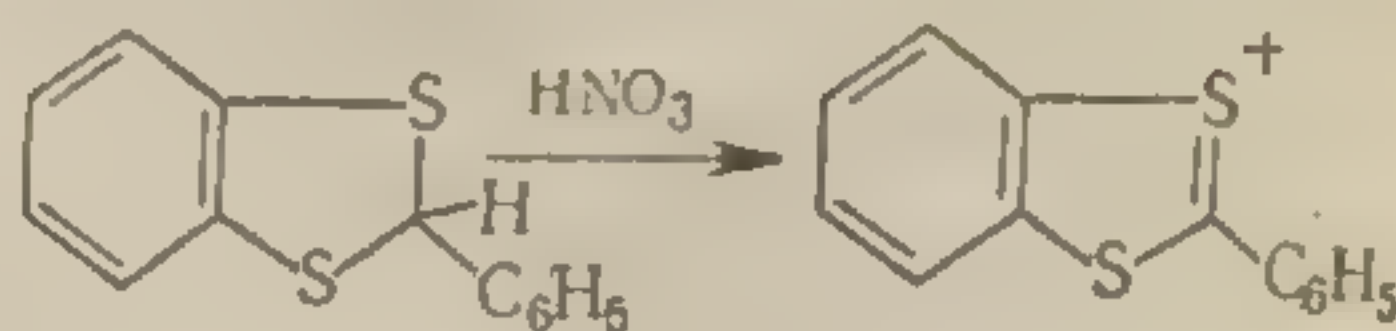
РЕАКЦИИ НЕАРОМАТИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Неароматические производные азолов обычно реагируют так же, как и их алифатические аналоги. Основное исключение составляют реакции ароматизации. Помимо соединений, которые можно считать дигидро- или тетрагидроазолами, рассматриваются некоторые неароматические производные азола.



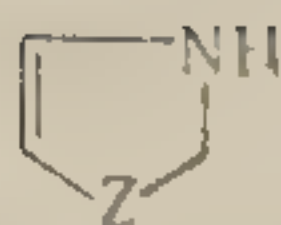
(340)

(341)



(342)

(343)



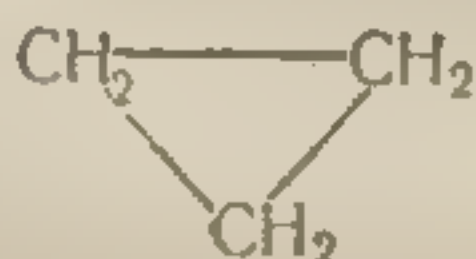
(344)



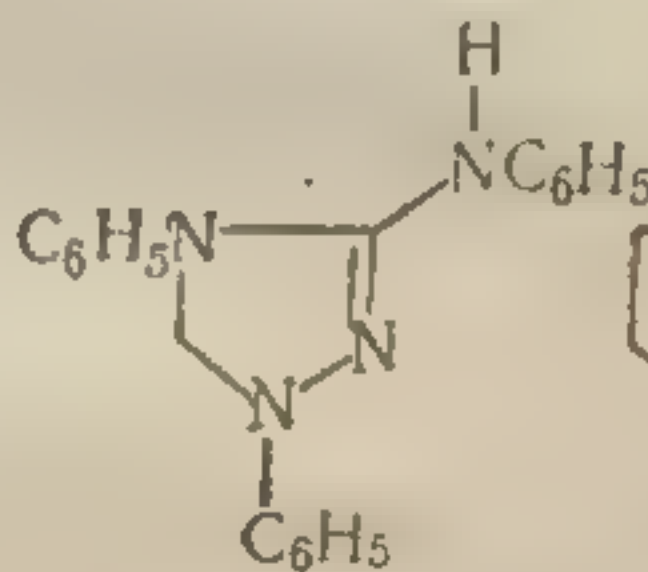
(345)



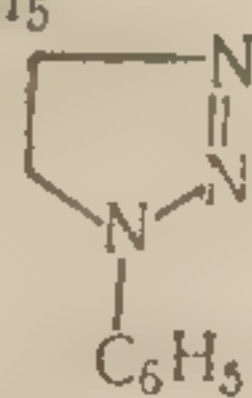
(346)



(347)



(348)



(349)

Дигидросоединения. Δ^4 -Имидазолины, Δ^4 -оксазолины, Δ^4 -тиазолины (344) и их бензопроизводные (340) очень легко ароматизуются (340 \rightarrow 341); вместо ожидаемых дигидросоединений при их синтезе часто получают соответствующие ароматические вещества. Подобным образом протекает и реакция (342 \rightarrow 343).

Δ^2 -Имидазолины (345; $Z = \text{NH}$) являются циклическими амидами и проявляют высокую основность. Δ^2 -Оксазолины и Δ^2 -тиазолины (345; $Z = \text{O}, \text{S}$) представляют собой циклические иминоэфиры и иминотиоэфиры и, следовательно, легко гидролизуются разбавленной кислотой. Эти Δ^2 -соединения ароматизируются менее легко [пример: (345, $Z = \text{NH}$) \rightarrow имидазол в присутствии Ni или S]. Из изомерных пиразолинов и изоксазолинов наиболее устойчивы Δ^2 -соединения (346; $Z = \text{NH}, \text{O}$), которые являются циклическими гидрононами или оксимами. Δ^2 -Пиразолины окисляются [Br_2 , $(\text{CH}_3\text{COO})_4\text{Pb}$] в пиразолы и отщепляют атом азота при пиролизе, образуя циклопропаны [пример: (346; $Z = \text{NH}$) \rightarrow (347)].

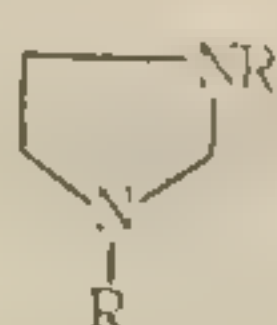
Дигидропроизводные азолов, содержащих более двух гетероатомов, менее известны. Ароматизация соединения (348) ($\text{FeCl}_3 - \text{H}_2\text{O}$) дает нитрон (15; стр. 212). Δ^2 -1,2,3-Триазолины при пиролизе образуют этиленимины [пример: (349) $\rightarrow \text{N}_2 + \text{N}$ -фенилэтиленимин].



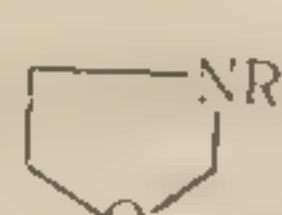
(350)



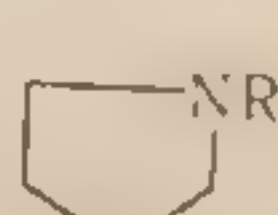
(351)



(352)



(353)



(354)

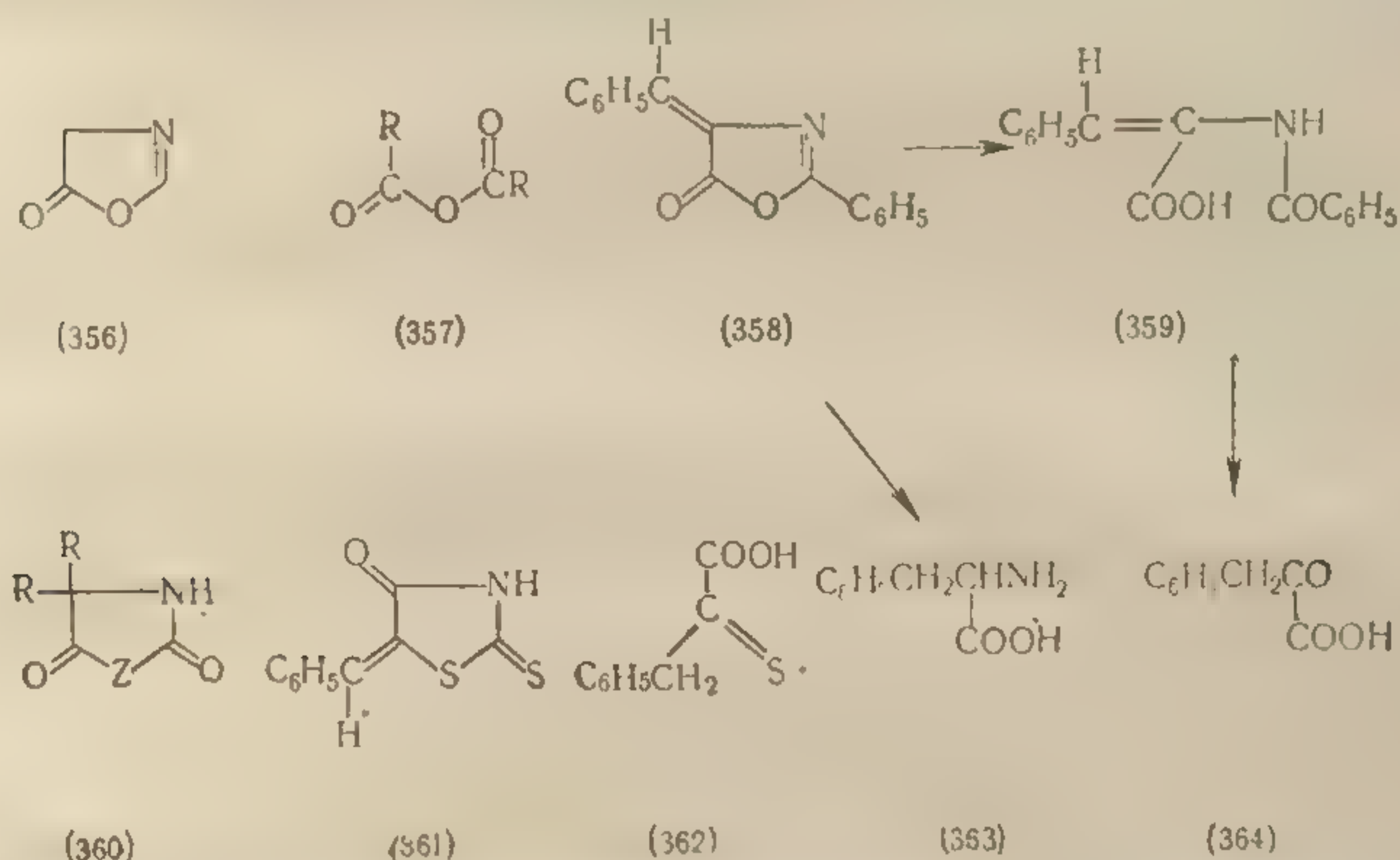


(355)

(360)
Неароматиче
единений рассма
нений размыка
(356) реагируют
(например водо
лот (ср. 357)
жащие экзотерм
гидролизуются в
NaOH—H₂O); во
пример 361). Во
щихся в реакции
(пример: 358—
Дисоны [напри
гидриды. Соеди
ангидридами де

Реакции тетрагидросоединений. 1,3-Диоксоланы (350), 1,3-дитиоланы (351), тетрагидроимидазолы (352), тетрагидрооксазолы (353) и тетрагидротиазолы (354) несколько более устойчивы, чем их ациклические аналоги, но в других отношениях их свойства сходны. Соединения типа (352; R = H) и (353; R = H) существуют в равновесии со своими формами с открытой цепью. Эти тетрагидросоединения легко гидролизуются разбавленной кислотой; исключение составляют дитиоланы, у которых размыкание кольца можно осуществить действием карбоната кадмия.

Циклические перекиси (355; Z = O) и циклические дисульфиды (355; Z = S) также похожи на свои алифатические аналоги; относительно мало известно о других тетрагидросоединениях, содержащих гетероатомы в соседних положениях.



Неароматические производные азолонов. Таутомерия этих соединений рассматривалась на стр. 243. У большинства этих соединений размыкание кольца происходит легко. 4Н-Оксазолон-5 (356) реагируют в мягких условиях с нуклеофильными агентами (например водой, спиртами, аминами) подобно ангидридам кислот (ср. 357). Азлактоны, т. е. 4Н-оксазолон-5, содержащие экзоциклическую C=C-связь в положении 4 (358), гидролизуются в более жестких условиях [пример: (358) → (359), NaOH—H₂O]; дальнейший гидролиз дает α-кетокислоты (например 364). Восстановление и последующий гидролиз образующихся в реакции азлактонов применяются в синтезе α-аминокислот (пример: 358 → 363).

Дионы [например (360; Z = O, S)] также ведут себя, как ангидриды. Соединения типа (360; Z = O), которые часто называют ангидридами Лейкса, при стоянии образуют полипептиды и дву-

окись углерода $[(360) \rightarrow (\text{NHCR}_2\text{CO})_n + \text{CO}_2)$. Алкилиденроданины (361) при гидролизе превращаются в тиопировиноградные кислоты (362).

В азолонах метиленовые группы кольца легко отщепляют протон, образуя анионы, которые реагируют с электрофильными агентами по атому углерода, кислорода или азота. Реакции этого типа уже рассматривались в предыдущих разделах (стр. 232, 244).

ЛИТЕРАТУРА

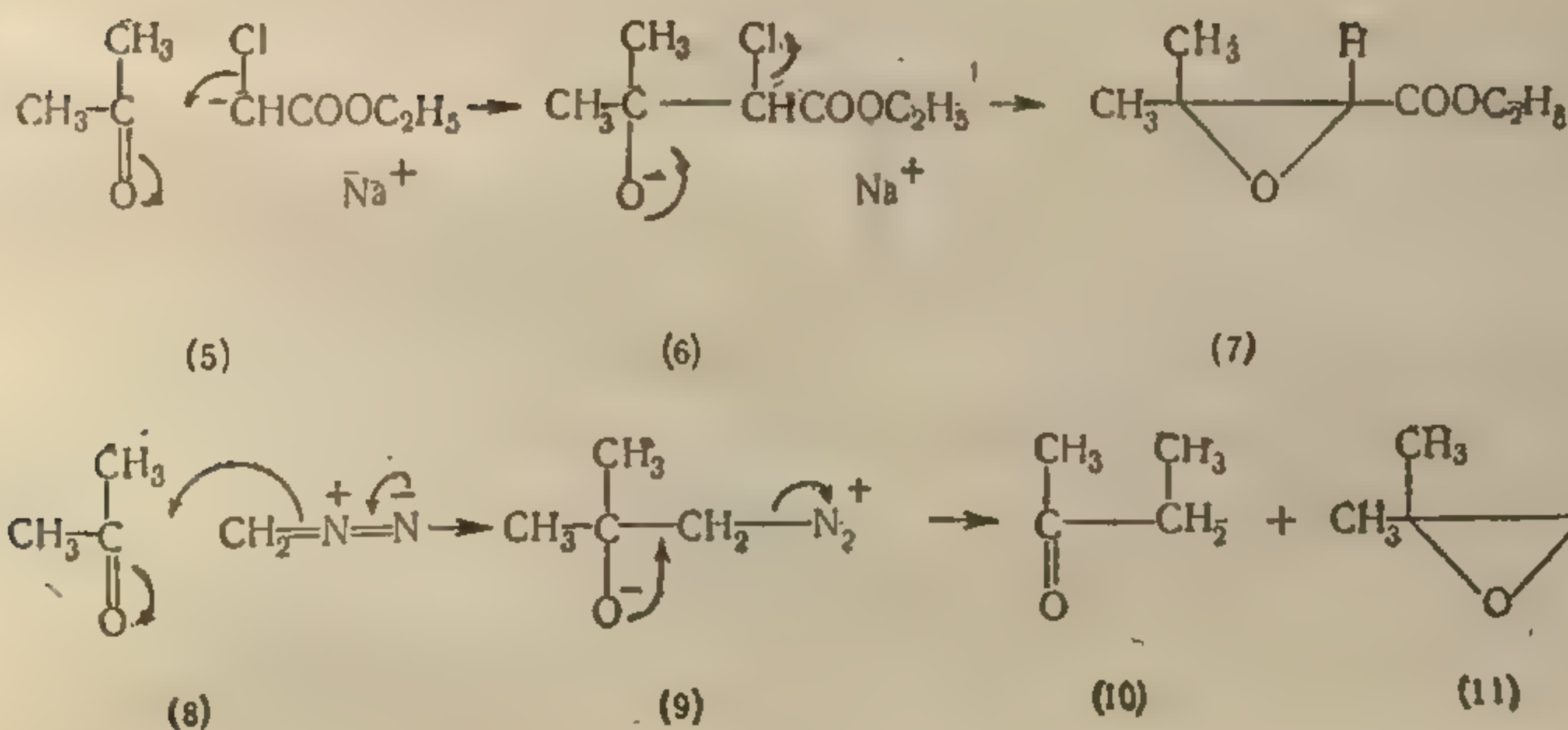
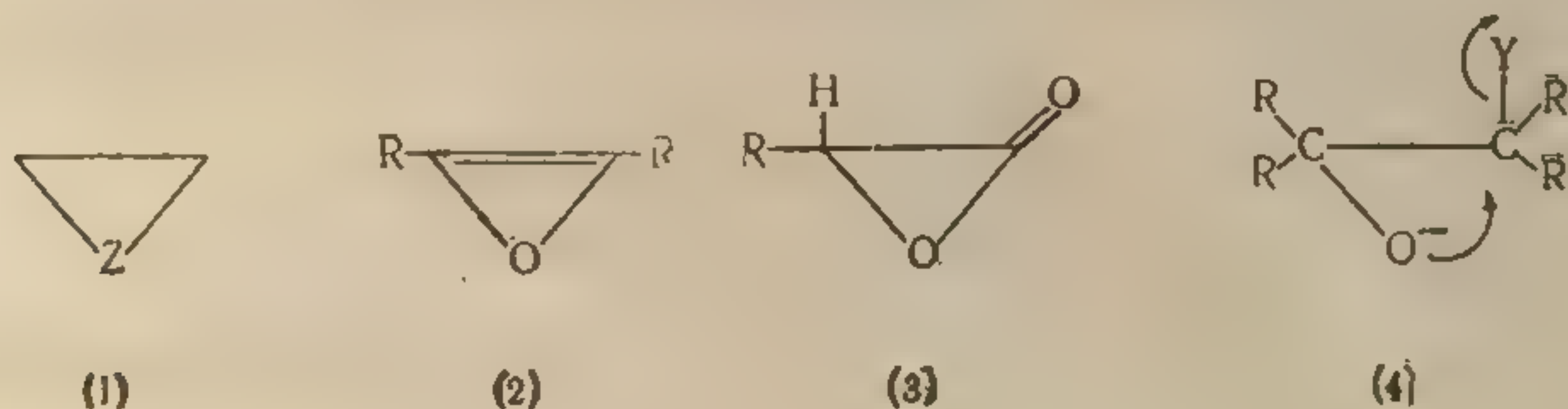
1. Criegee, Paulig, Chem. Ber., 88, 712 (1955).
2. Wizinger, Soder, Angew. Chem., 70, 323 (1958).
3. Ugi, Huisgen, Chem. Ber., 91, 531 (1958).
4. Ugi, Perlinger, Behringer, Chem. Ber., 91, 2324 (1958).
5. Bissot, Parry, Campbell, J. Am. Chem. Soc., 79, 796 (1957).
6. Otting, Chem. Ber., 89, 2887 (1956).
7. Ruccia, Gazzetta, 88, 463 (1958).
8. Brown, Duffin, Maynard, Ridd, J. Chem. Soc., 1953, 3937.
9. Brown, Collier, Heffernan, J. Chem. Soc., 1958, 1776.
10. Gaylord, Kay, J. Am. Chem. Soc., 78, 2167 (1956).
11. Bonvicino, Hennesy, J. Am. Chem. Soc., 79, 6325 (1957).
12. Shirley, Alley, J. Am. Chem. Soc., 79, 4922 (1957).
13. Conroy, Brook, Pout, Silverman, J. Am. Chem. Soc., 79, 1762 (1957).
14. Ugi, Huisgen, Chem. Ber., 91, 531 (1958).
15. Ugi, Perlinger, Behringer, Chem. Ber., 91, 2324 (1958).
16. Kirmse, Horner, Ann., 614, 4 (1958).
17. Plieninger, Werst, Angew. Chem., 70, 272 (1958).
18. De Stevens, Frutchey, Halamandaris, Luts, J. Am. Chem. Soc., 79, 5263 (1957).
19. Gompper, Herlinger, Chem. Ber., 89, 2816 (1956).
20. Gompper, Herlinger, Chem. Ber., 89, 2825 (1956).
21. Staab, Chem. Ber., 89, 1927 (1956).
22. Staab, Chem. Ber., 89, 2088 (1956).
23. Badiley, Buchanan, Letters, J. Chem. Soc., 1956, 2812.

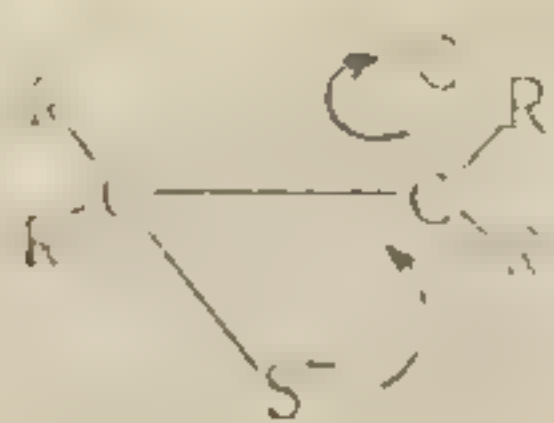
ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ С ТРЕМЯ, ЧЕТЫРЬМЯ, СЕМЬЮ И БОЛЕЕ ЧЛЕНАМИ

В этой главе сделана попытка систематического изложения химии трех- и четырехчленных циклических соединений. Но как отмечается на стр. 254, это нельзя еще сделать для соединений с большим числом атомов в кольце.

ТРЕХЧЛЕННЫЕ КОЛЬЦА С ОДНИМ ГЕТЕРОАТОМОМ

Этиленмин, окись этилена, этиленсульфид (1; $Z = \text{NH}, \text{O}, \text{S}$) и их производные имеют важное теоретическое значение и применяются как промежуточные продукты в синтезах. Известны окиси ацетиленов (2); соединения с карбонильной группой в кольце (например, 3) не были выделены, но они являются промежуточными продуктами при щелочном гидролизе α -хлоркарбоновых кислот (совместное участие соседних групп).

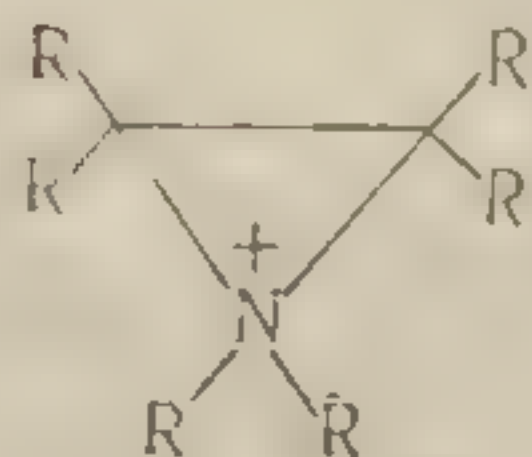




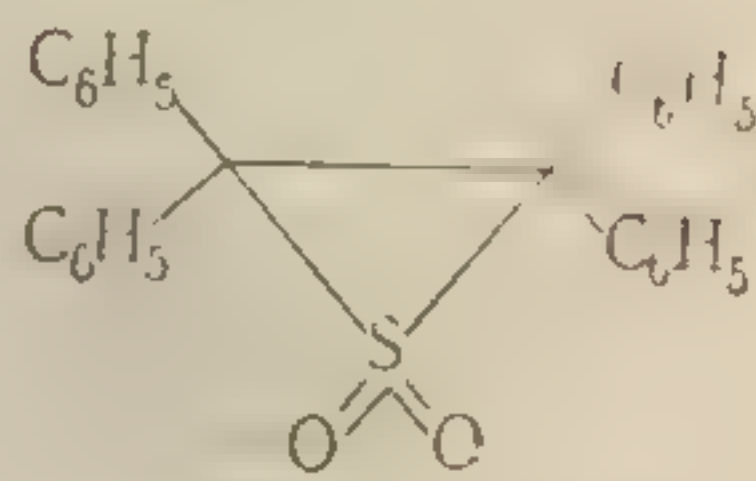
(12)



(13)



(14)



(15)

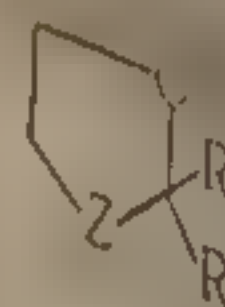
Получение. Эти соединения можно получить путем реакций нуклеофильного замещения. Эпоксисоединения образуются при действии щелочи на β -оксигалогениды (4; $Y = Br, Cl$), β -окситозилаты (4; $Y = \text{тозил}$) и соответствующие четвертичные ионы аммония (4; $Y = N(CH_3)_3^+$), в реакциях Дарзенса (пример: $5 \rightarrow 7$) и как побочные продукты в реакциях диазоалканов с кетонами (пример: $8 \rightarrow 11$). Этиленсульфиды получают аналогичными методами, т. е. действием щелочи на β -меркаптогалогениды (12) и реакцией диазومتана с тиокетонами (ср. 8); наиболее важное значение имеет метод, который состоит во взаимодействии эпоксисоединений с тиомочевинной с размыканием и последующим замыканием кольца. Аналогично этому β -аминогалогениды и β -аминосulfаты (13; $Y = Br, Cl, SO_3^-$) при нагревании или обработке щелочью дают этиленимины; замещенные амины могут образовывать четвертичные ионы (14).

Помимо препаративных методов, связанных с реакциями нуклеофильного замещения, эпоксисоединения можно получить прямым окислением олефинов кислородом (в присутствии катализатора) или надкислотами (например, $C_6H_5CO_3H - CHCl_3$, 20°). Реакции способствует увеличение числа алкильных радикалов у $C=C$ -связи олефина и препятствует присутствие электроноакцепторных групп. Этиленимины образуются при пиролизе тиазолинов (стр. 246). Этиленсульфоны получены при взаимодействии двуокиси серы с некоторыми диазосоединениями [пример: $(C_6H_5)_2CN_2 + SO_2 \rightarrow (15)$] [1, 2].

Реакции. Эти трехчленные циклические соединения вследствие деформации кольца гораздо более реакционноспособны, чем обычные простые эфиры, сульфиды и амины. Нуклеофильные агенты размыкают кольцо (16 \rightarrow 18) посредством реакций, которые обратны реакциям их получения. Эти реакции можно катализировать кислотами, так как кольцо типа (17) размыкается легче, чем кольцо (16). Окиси этилена при взаимодействии с гидроксильными ионами образуют гликоли, с алкоксильными ионами — оксиэфиры, с аминами дают аминоспирты, с реактивами Гриньяра превращаются в спирты (пример: $C_2H_4O + CH_3MgBr \rightarrow CH_3CH_2CH_2OH$), а с галогеноводородами реагируют с образованием галогеногидринов. Этиленсульфиды с галогеноводородами образуют меркаптогалогениды и с циануксусным эфиром — соединение (19). Этиленимины реагируют с гидроксильными ионами,

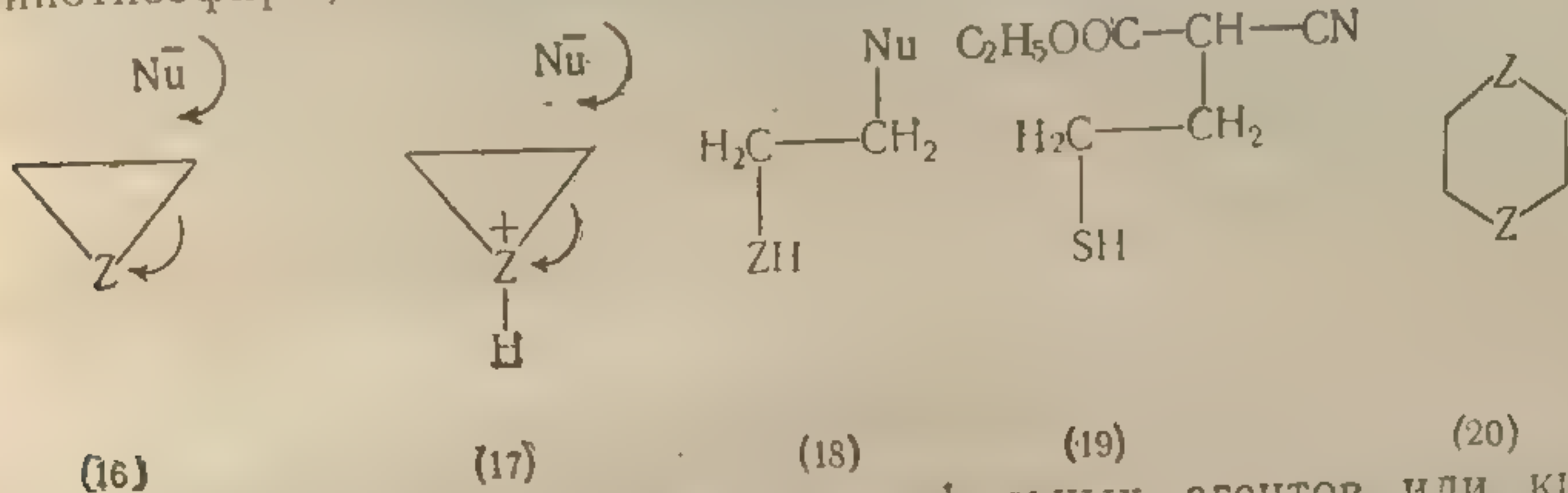
(16)

Катализаторы могут быть выделены из смеси исходного вещества (20), или выделены из смеси $-Z-CH_2CH_2-$ кольца проионогенного атома углерода (Sx_2); к кислотам в этих условиях. Окиси этилена пример H_2Ni, Zn реагировать с $[(1, \text{стр. 249})]$ пировываться $-CH_3COOH$). же, как и при



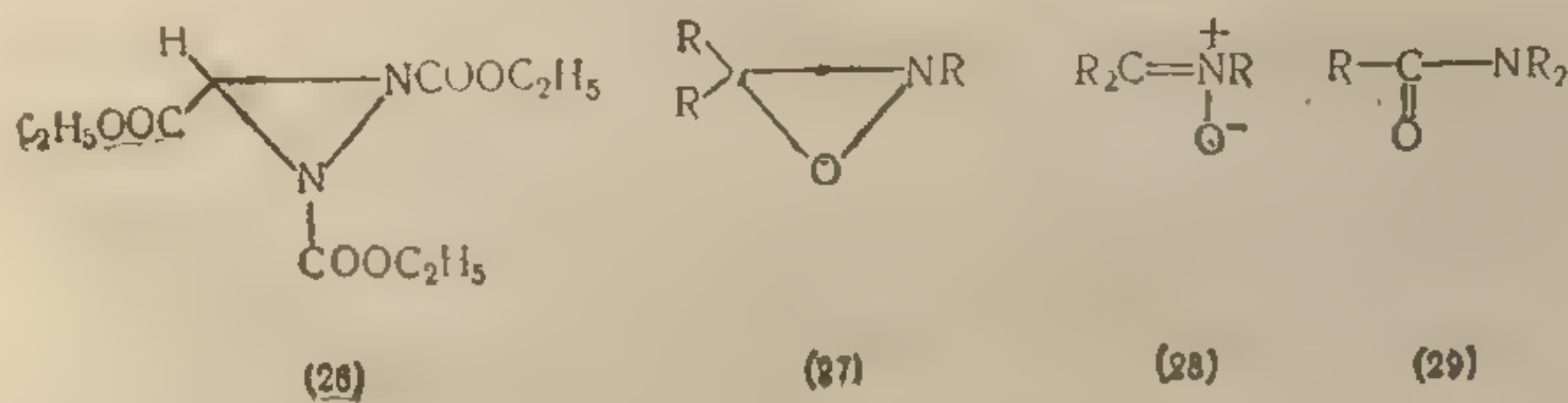
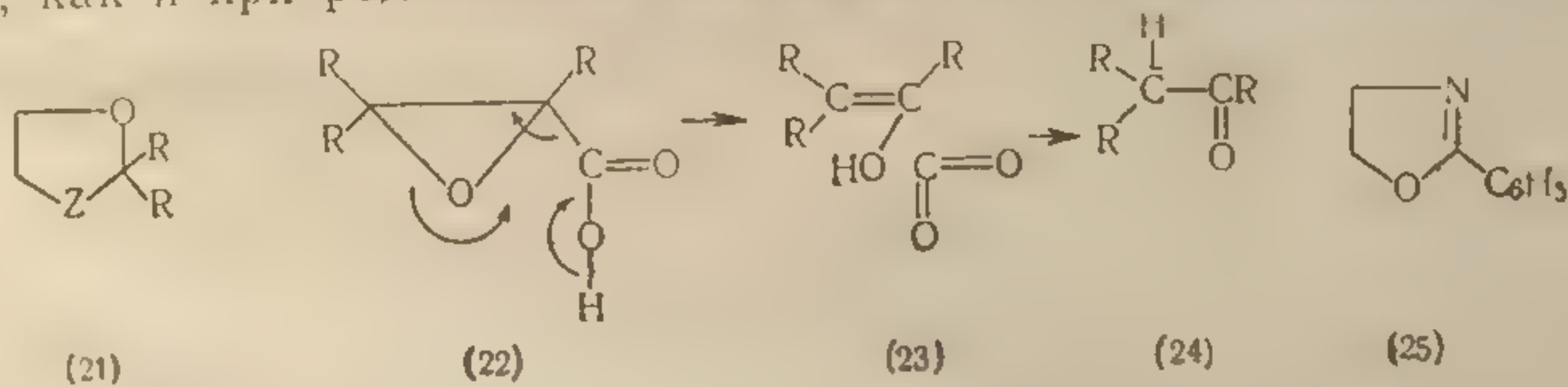
(16)

аминами, меркаптанами, галогеноводородами и бензолом (в присутствии $AlCl_3$), образуя соответственно аминоспирты, диамины, аминотиоэфиры, галогенамины и β -фенилэтиламины.



Каталитические количества нуклеофильных агентов или кислот могут вызывать полимеризацию; вначале происходит размыкание кольца, и образующиеся вещества реагируют с молекулами исходного циклического соединения, давая димеры (например, 20), или высшие полимеры (например $\dots CH_2CH_2-Z-CH_2CH_2-Z-CH_2CH_2\dots$). В щелочной или нейтральной среде размыкание кольца происходит преимущественно по наименее замещенному атому углерода, и сопровождается инверсией (например, типа S_N2); к кислым средам эти правила не всегда применимы, так как в этих условиях может протекать реакция по типу S_N1 .

Окисл этилена и этиленимины могут восстанавливаться (например H_2/Ni , $Zn-NH_4Cl$, $P-I$, $Al-Hg$) в спирты и амины или реагировать с кетонами, образуя диоксаланы и оксазолидины [(1, стр. 249) + $R_2CO \rightarrow (21)$]. Эпоксисоединения могут перегруппировываться в кетоны (под действием $MgBr_2$ или $H_2SO_4 - CH_3COOH$). Способность различных групп к миграции такая же, как и при родственной пинаколиновой перегруппировке. Гли-



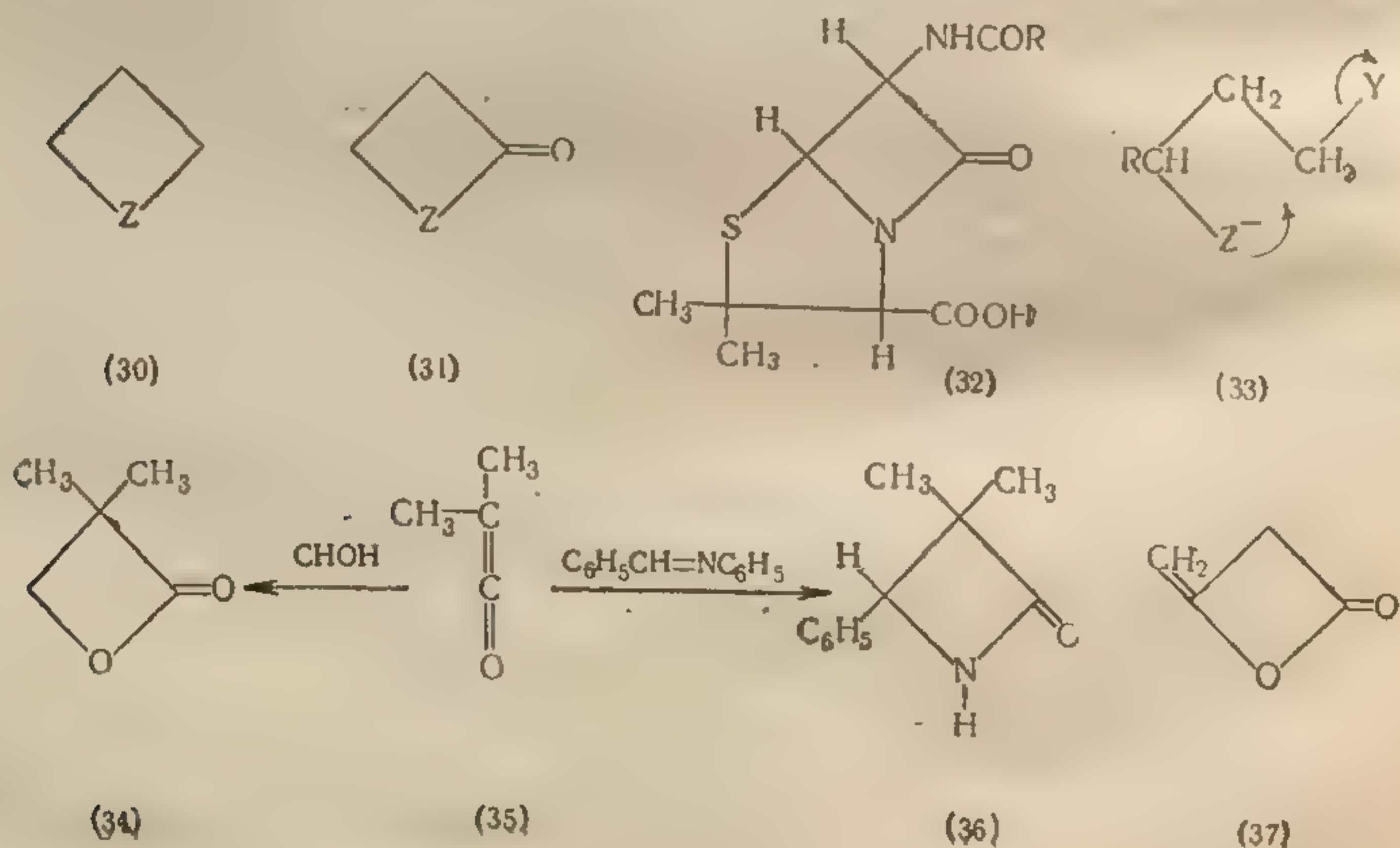
цидные кислоты легко декарбоксилируются ($22 \rightarrow 24$; ср. β -кетокислоты). Этиленимины можно ацилировать, сульфировать и нитрозировать по атому азота; они образуют соли с кислотами, но обладают меньшей основностью ($pK_a \sim 8$) [3], чем нормальные вторичные амины ($pK_a \sim 11$). N-Бензонлэтиленимин при пиролизе дает оксазолин (25).

ТРЕХЧЛЕННЫЕ ЦИКЛЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ДВА ГЕТЕРОАТОМА

Азодикарбоновый эфир $(=NCOOC_2H_5)_2$ взаимодействует с диазуксусным эфиром с образованием соединения (26). Оксазиридины [4—7] (27) образуются при окислении шиффовых оснований (действием $CH_3CO_3H - CH_2Cl_2$, 20°); при нагревании они перегруппировываются в нитроны (28) и амиды (29) или в одно из этих соединений.

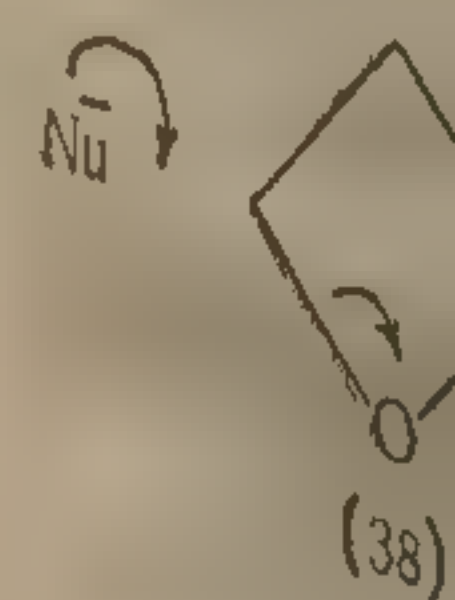
ЧЕТЫРЕХЧЛЕННЫЕ КОЛЬЦА, СОДЕРЖАЩИЕ ОДИН ГЕТЕРОАТОМ

Соединения типа (30; $Z = NH, O, S$) обычно называют триметилениминами, триметиленоксидами и триметиленсульфидами, а их α -карбонильные производные (31) — β -лактамами, β -лактонами и β -тиолактонами соответственно. Систематическая номенклатура (стр. 20) также употребляется [например, соединения (30; $Z = NH, O$) называют соответственно азетидин и оксетан]. Пенициллины (32; $R = CH_2C_6H_5$ и т. д.), содержащие β -лактамное кольцо, являются важными антибиотиками.



Получе
тилений
например,
ны и т.д.
которые
250), од
3-Такто
 $\rightarrow 34, 36$;
ния коль
 NH_2CH_2CH
получают п
Реакции

ствам зани
тическими
скими систе
фоны; три
(KCN), и
(HNO_2). Во
реагирует с
стым водор
(с BF_3); га
геноамины;
 ICH_2CH_2CH

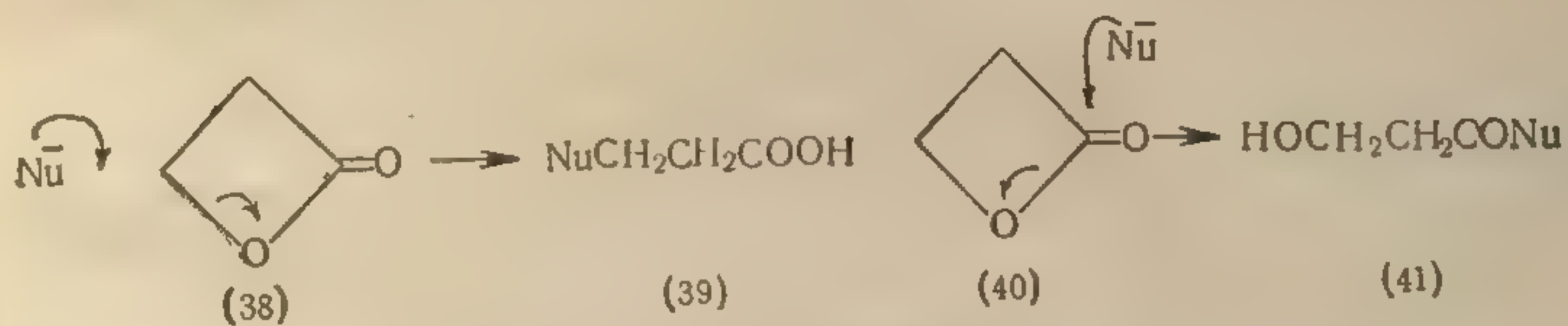


β -Лактон
тов; реакция
оксигруппой
(40 \rightarrow 41). И
ацетата нат
спиртом в
(39; $Nu = O$
ние (41; Nu
мы обычно
ция протекае
та (ср. 40 \rightarrow
 β -аланин (NH

Получение. Триметиленоксиды, триметиленсульфиды и триметиленимины получают реакциями нуклеофильного замещения (33), например, действием щелочи на γ -галогеноспирты, γ -галогеноамины и γ -галогеномеркаптаны. Эти реакции аналогичны реакциям, которые применяются для получения трехчленных циклов (стр. 250), однако они протекают труднее.

β -Лактоны и β -лактамы удобно получать из кетонов ($35 \rightarrow 34, 36$); известны также синтетические методы размыкания кольца (примеры: $\text{ICH}_2\text{CH}_2\text{COOAg} \rightarrow$ пропиолактон, $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5 + \text{C}_2\text{H}_5\text{MgBr} \rightarrow$ пропиолактама). Дикетен (37) получают путем димеризации кетена.

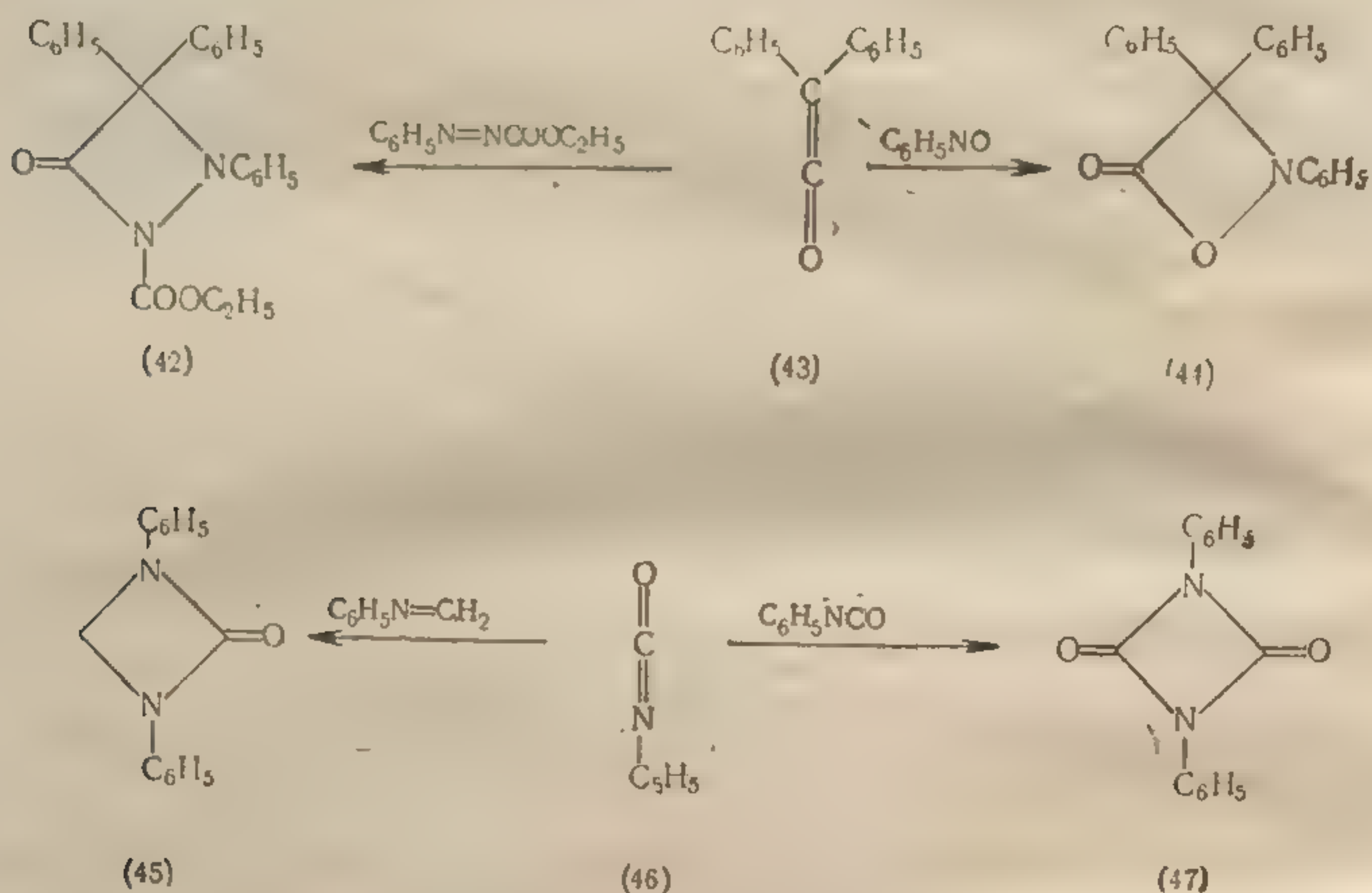
Реакции. Триметиленимины и триметиленоксиды по своим свойствам занимают промежуточное положение между своими алифатическими аналогами и соответствующими трехчленными циклическими системами. Триметиленсульфиды можно окислять в сульфоны; триметиленимины образуют соединения типа мочевины (KCNO), их можно ацилировать (RCOCl) и нитрозировать (HNO_2). Возможно также размыкание цикла: триметиленоксид реагирует с реактивами Гриньяра [$\text{RMgBr} \rightarrow \text{R}(\text{CH}_2)_3\text{OH}$], бромистым водородом [$\text{HBr} \rightarrow \text{Br}(\text{CH}_2)_3\text{Br}$] и может полимеризоваться (с BF_3); галогеноводороды превращают триметиленимин в γ -галогеноамины; триметиленсульфид с нодистым метилом образует $\text{ICH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{CH}_3)_2^+ \text{I}^-$.



β -Лактоны легко подвергаются действию нуклеофильных агентов; реакция может происходить с разрывом между алкильной и оксигруппой ($38 \rightarrow 39$) или между ацильной и оксигруппой ($40 \rightarrow 41$). Например, пропиолактон с водным раствором NaCl или ацетата натрия дает (39; $\text{Nu} = \text{Cl}$ или CH_3COO), с метиловым спиртом в присутствии метилата натрия образуется соединение (39; $\text{Nu} = \text{OCH}_3$), а с этим же спиртом в кислой среде — соединение (41; $\text{Nu} = \text{OCH}_3$). β -Лактоны легко полимеризуются. β -Лактамы обычно труднее реагируют с нуклеофильными агентами; реакция протекает с разрывом между ацильной группой и атомом азота (ср. $40 \rightarrow 41$); например, пропиолактама при гидролизе дает β -аланин ($\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$).

ЧЕТЫРЕХЧЛЕННЫЕ ЦИКЛЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ДВА ГЕТЕРОАТОМА

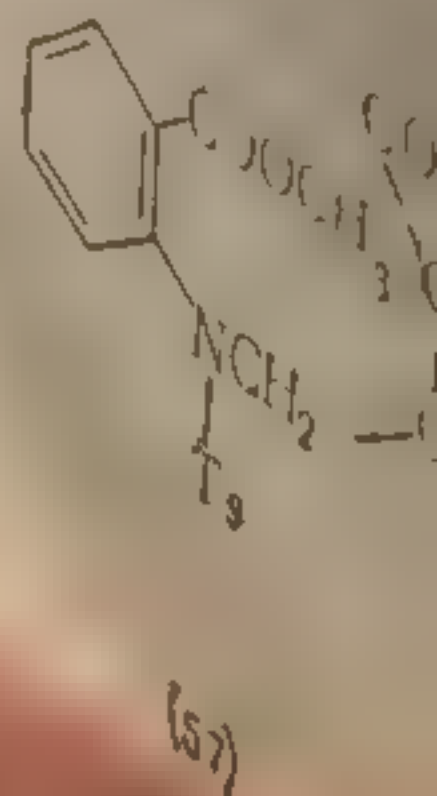
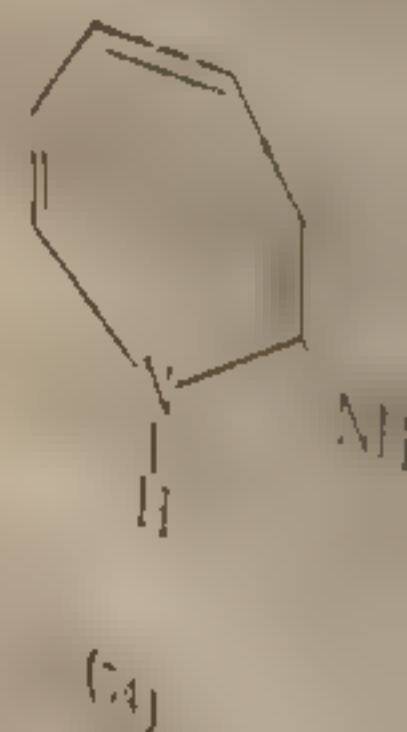
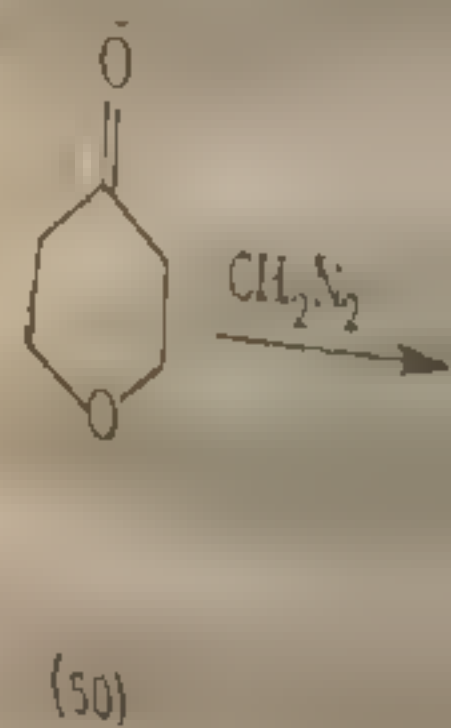
Четырехчленные циклы с гетероатомами в положении 1,2 получают реакцией кетенов с азосоединениями (пример: 43 → 42) или нитрозосоединениями (пример: 43 → 44). Производные 1,3-дiazетидина можно получить полимеризацией изоцианатов (пример: 46 → 47) или конденсацией изоцианатов с шиффовыми основаниями (пример: 46 → 45). Реакции этих соединений мало изучены.

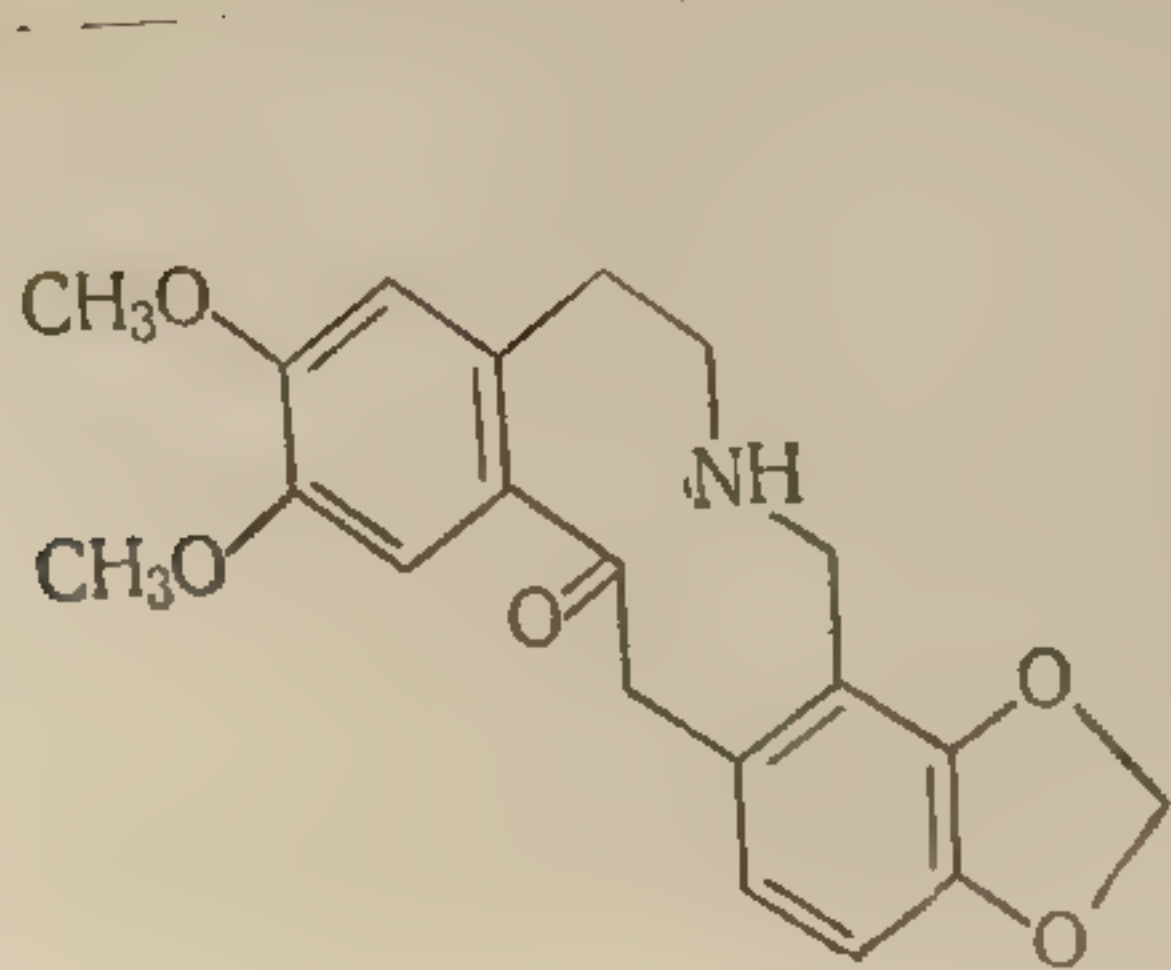


ЦИКЛЫ С СЕМЬЮ И БОЛЕЕ ЧЛЕНАМИ

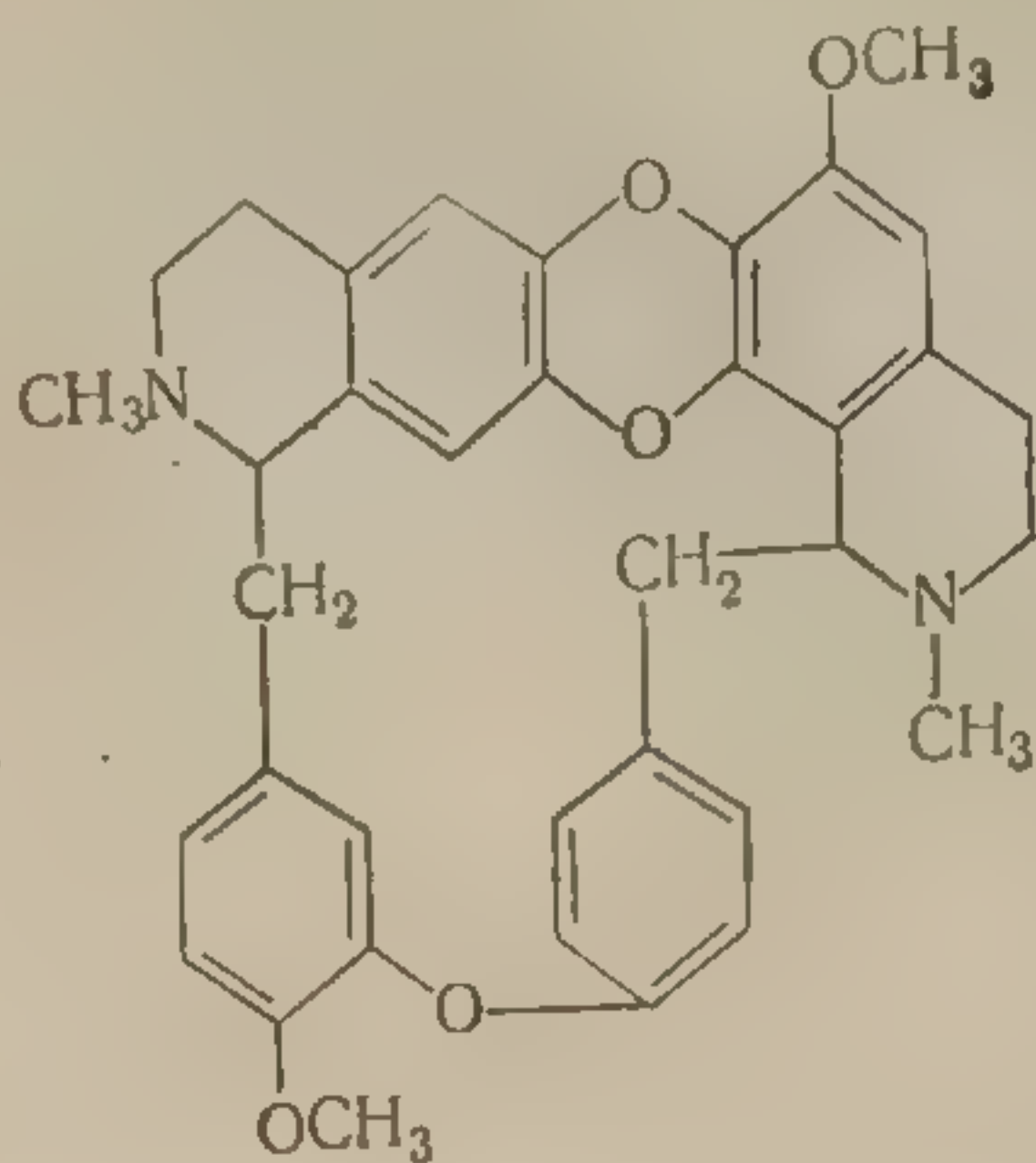
По мере увеличения размеров цикла возрастает число комбинаций, возможных при изменении числа, характера и относительного положения гетероатомов и их связей. Трудность систематического рассмотрения этой области еще больше возрастает в связи с тем, что в этом направлении сделано сравнительно мало работ, причем они относятся главным образом к вопросам синтеза, а о свойствах этих соединений известно очень мало. В данном разделе приводятся некоторые методы, использовавшиеся для получения семи- и восьмичленных колец, особенно таких, которые содержат ненасыщенные системы с сопряженными связями. Циклы большего размера не рассматриваются, хотя они и встречаются в некоторых группах природных веществ, в том числе в алкалои-

дах [например,
(класс антибио-
ских полипепти-



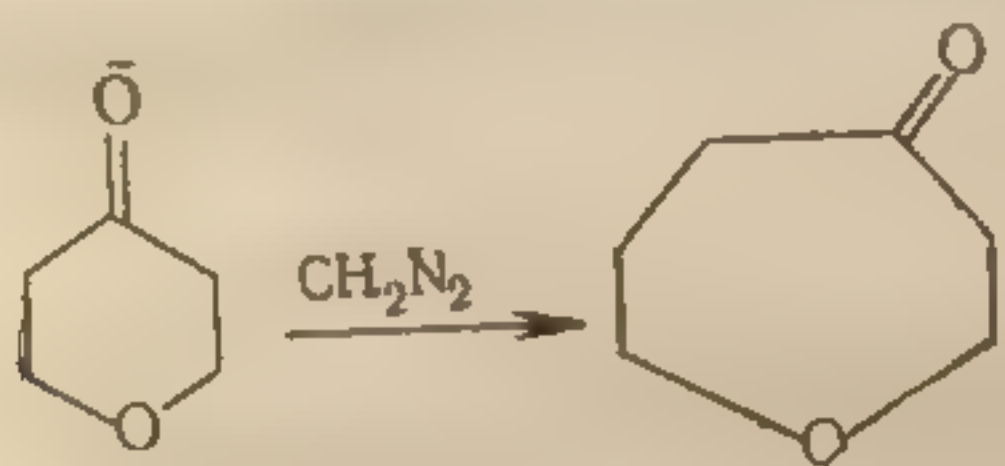


(48)



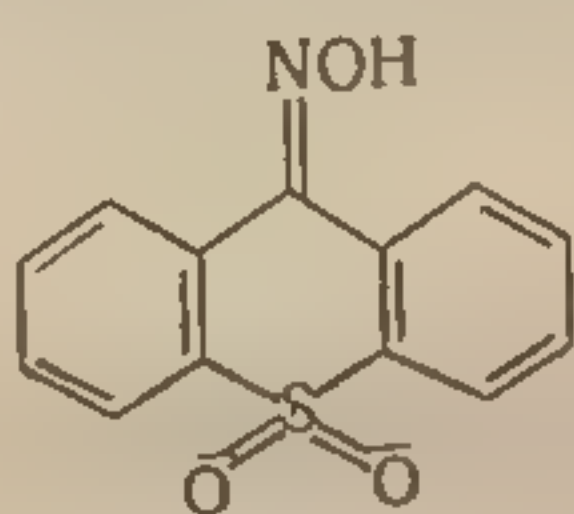
(49)

дах [например, криптопине (48) и трилобине (49)], макролидах (класс антибиотиков, например, в митомicine) и многих циклических полипептидах (например, вазопрессине).

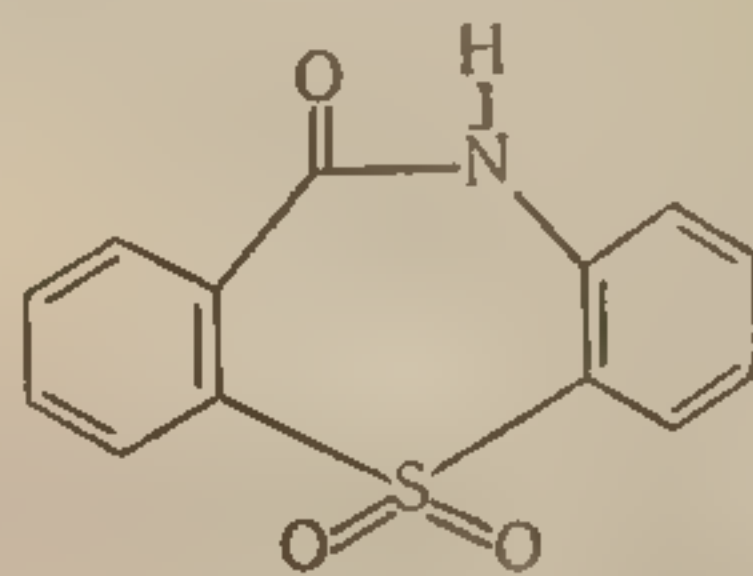


(50)

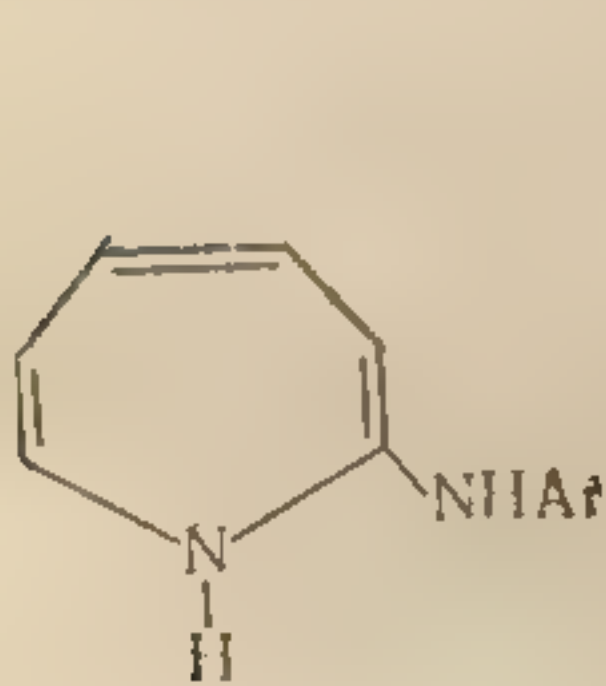
(51)



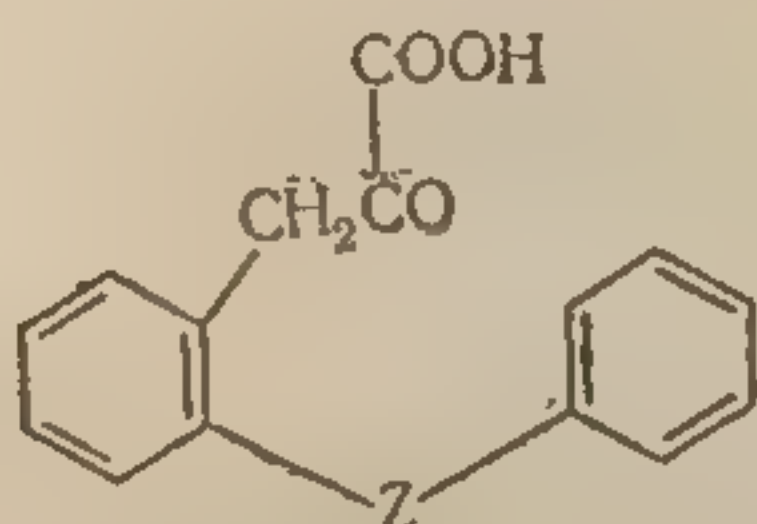
(52)



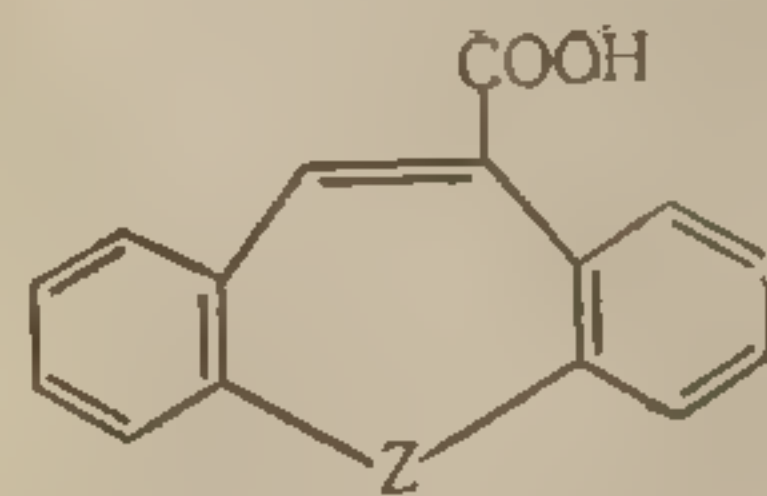
(53)



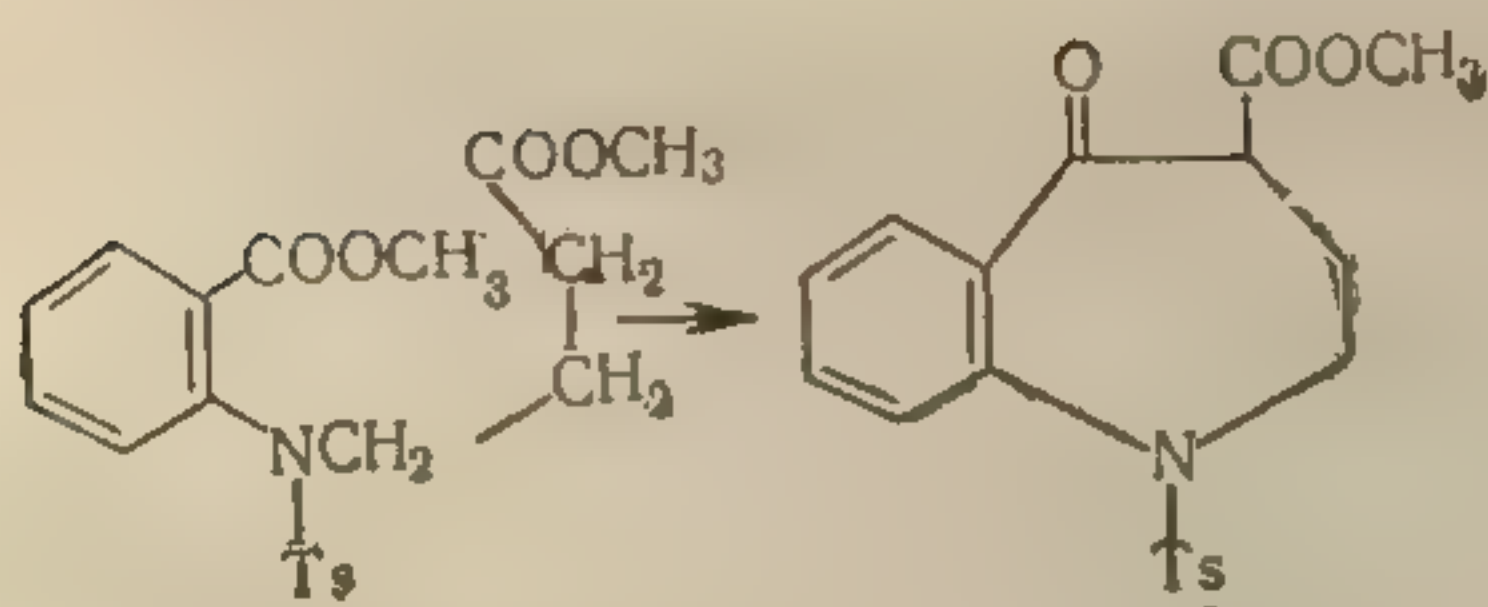
(54)



(55)

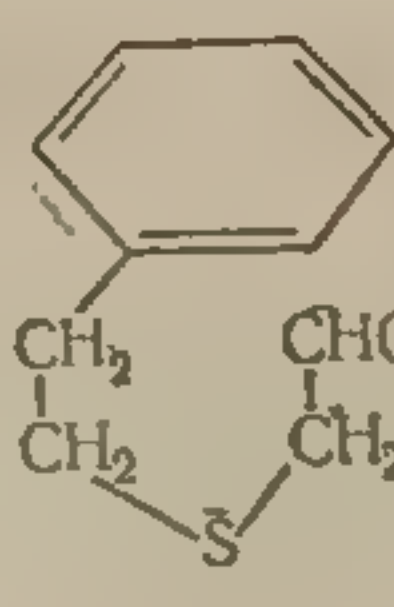


(56)

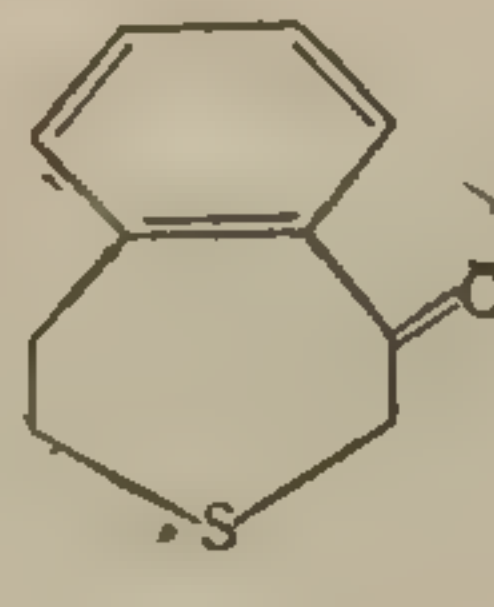


(57)

(58)

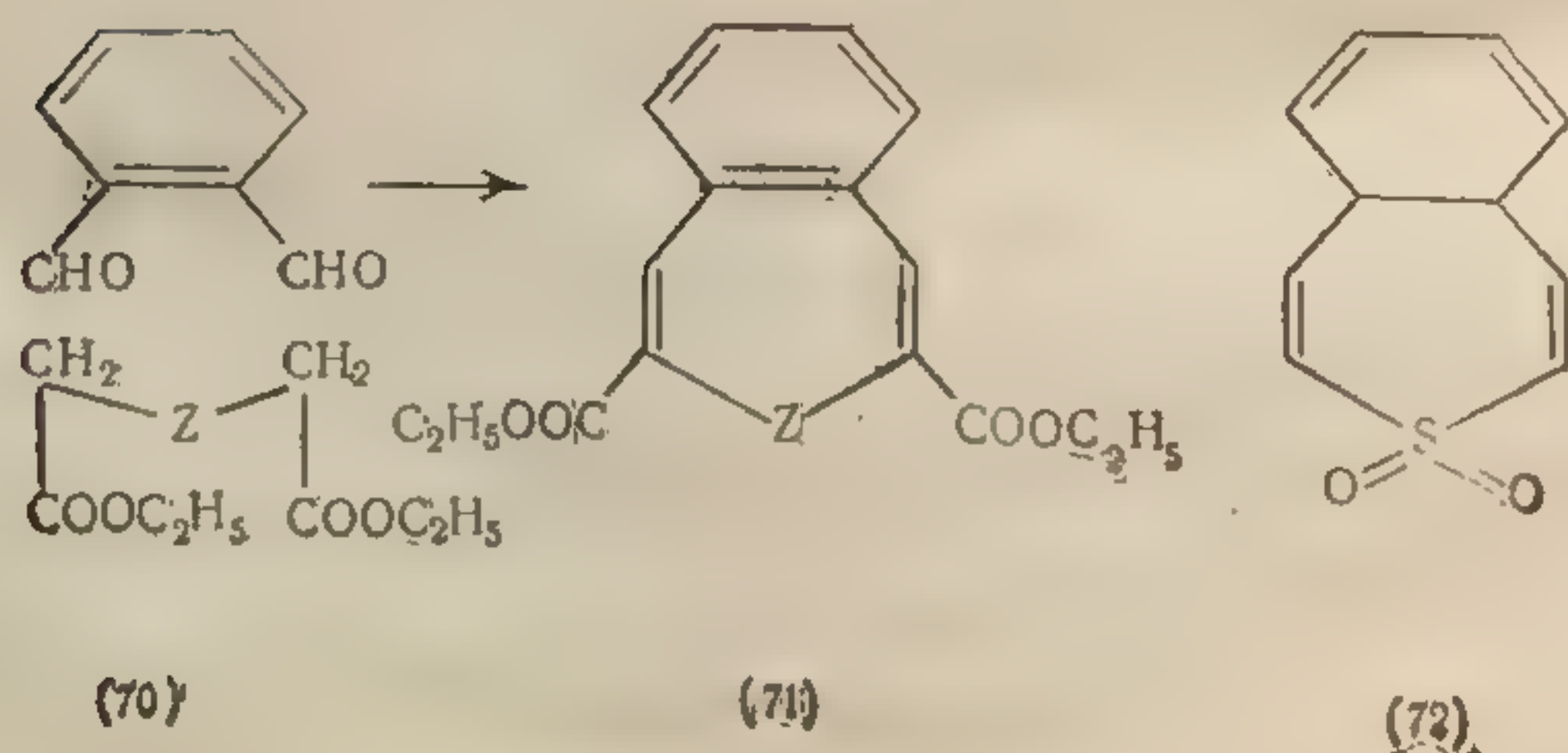
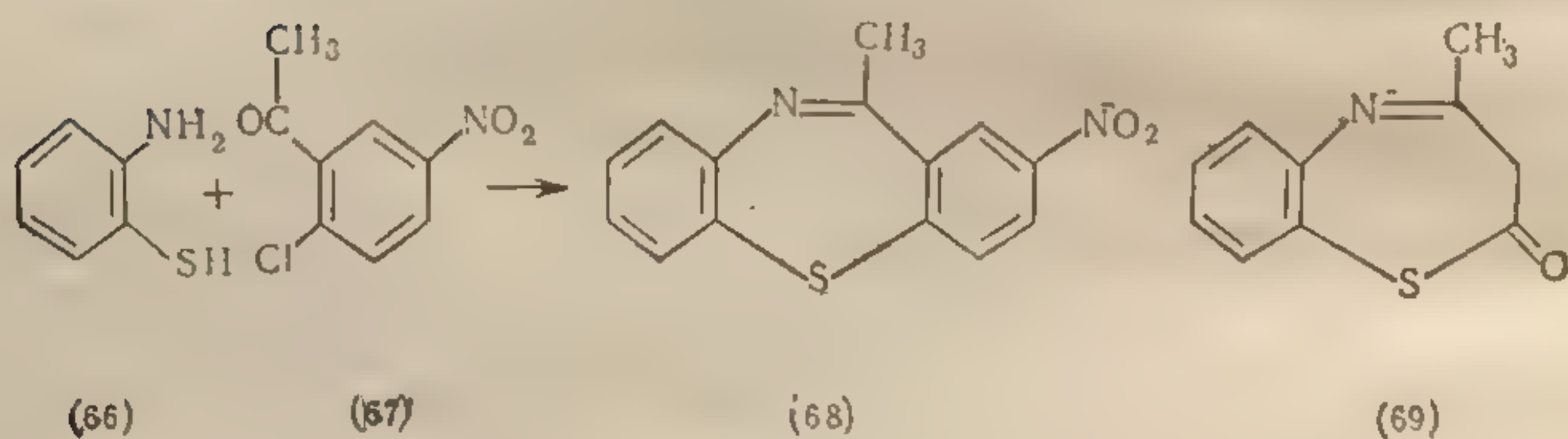
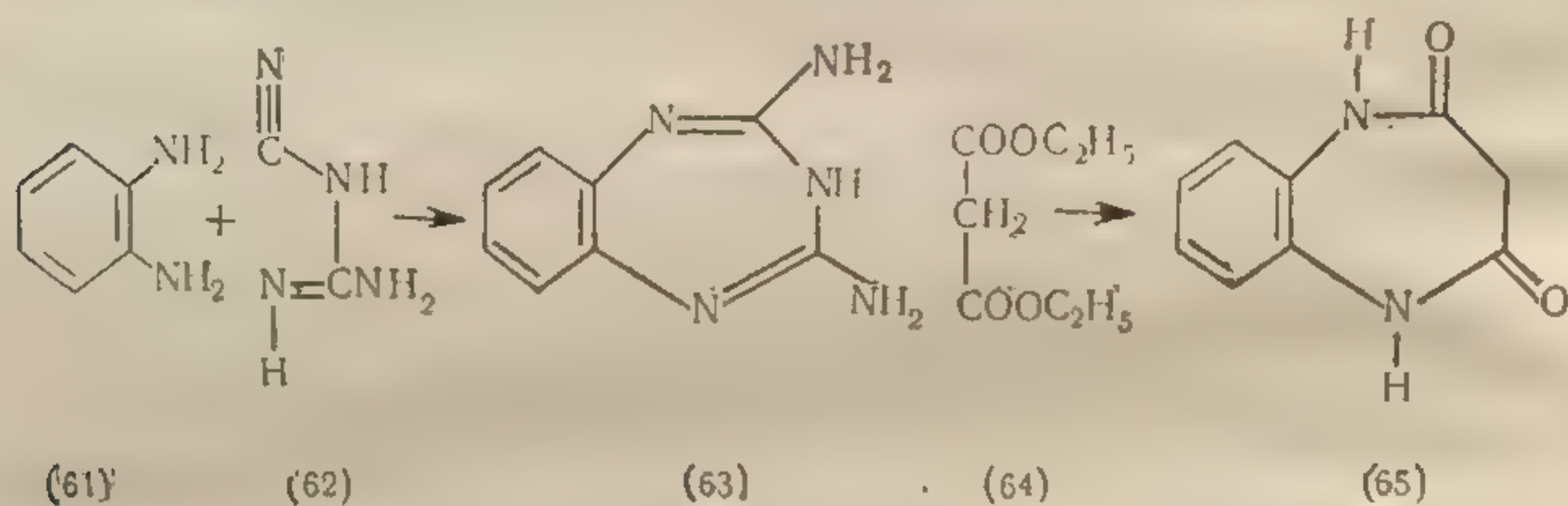


(59)

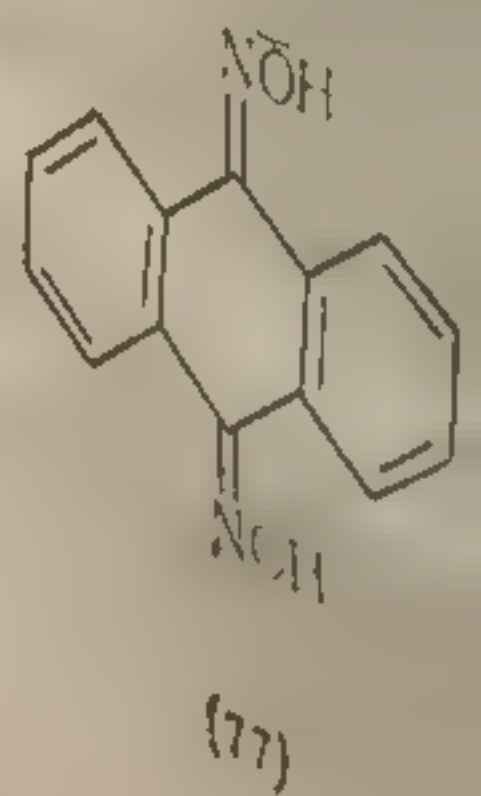
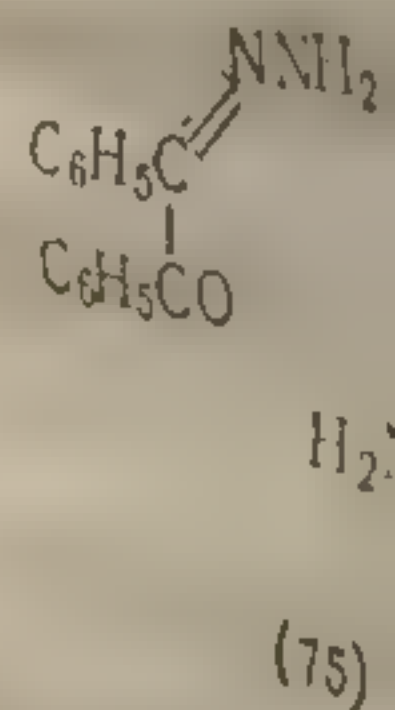
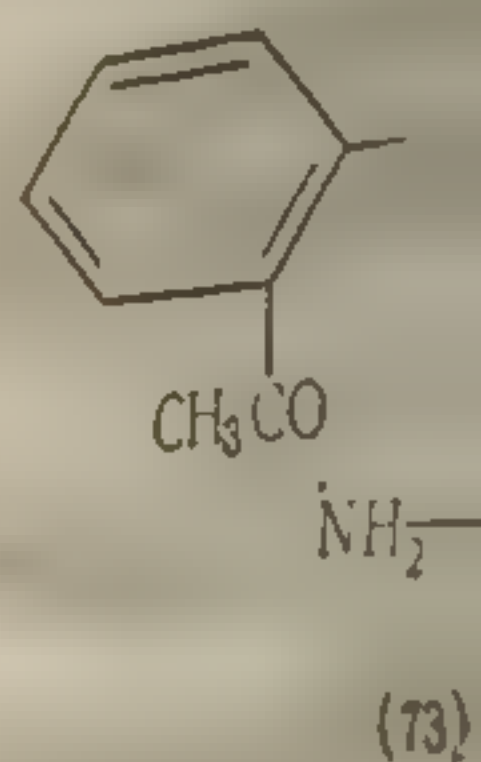


(60)

Семичленные циклы. Некоторые методы, применяемые для синтеза этих циклов, можно иллюстрировать схемами (50—71). К ним относятся как стандартные методы расширения циклов ($50 \rightarrow 51$ [8]; $52 \rightarrow 53$ [9]), так и менее известные методы ($C_6H_5N_3 + ArNH_2 \rightarrow 54$ [10]). Из стандартных методов замыкания цикла применяются следующие: ((55) \rightarrow (56; $Z = O, S$) с полифосфорной кислотой или HBr [11, 12]; (57) \rightarrow (58) по реакции Дикмана [13]; (59) \rightarrow (60) в присутствии $AlCl_3$ [14]). Некоторые синтезы были проведены с применением орто-дизамещенных бензолов, обладающих двумя функциональными группами, например, *о*-фенилендиамина ($61 + 62 \rightarrow 63$ [15]; $61 + 64 \rightarrow 65$), *о*-меркаптоанилина ($66 + 67 \rightarrow 68$ [16—18]; $66 +$ дикетен $\rightarrow 69$ [19]) и фталевого альдегида ((70) \rightarrow (71; $Z = O, NR, S$) [20—24]).

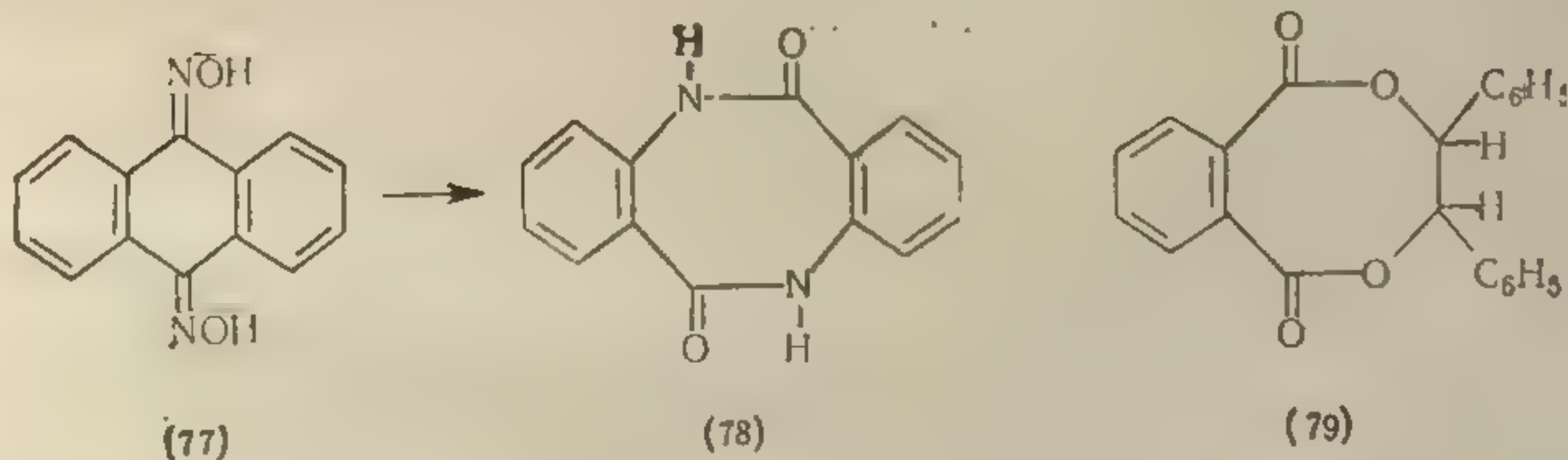
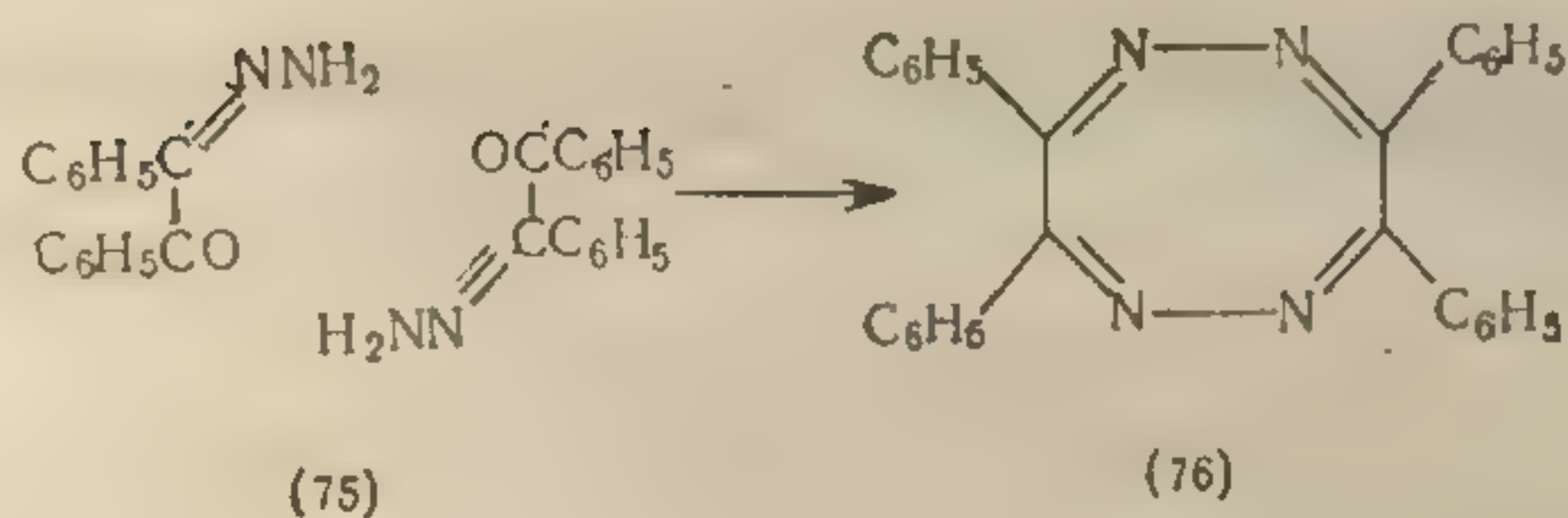
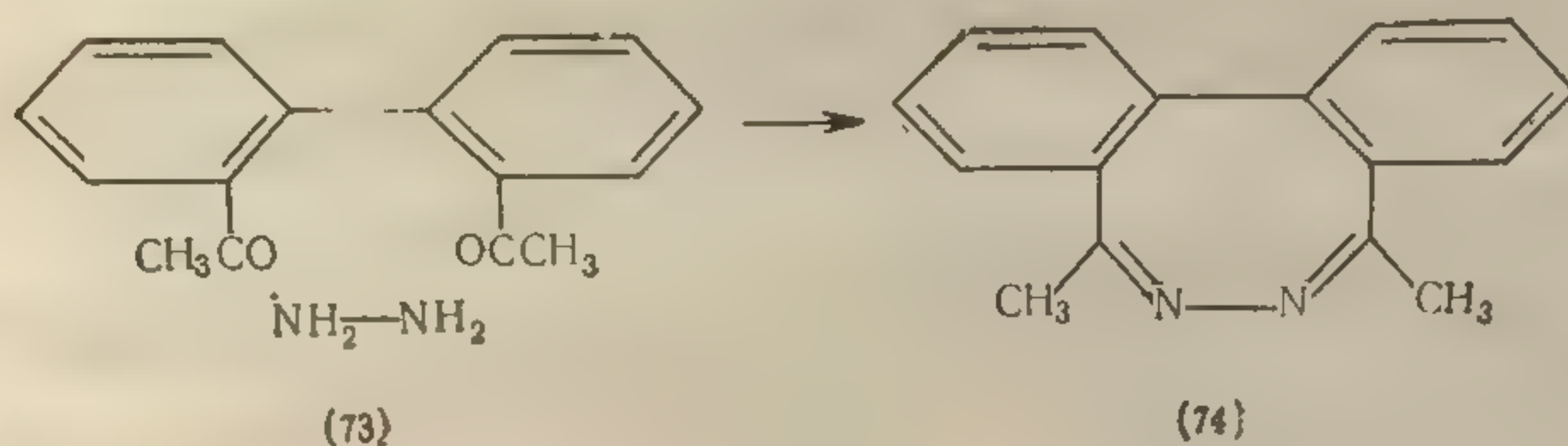


ценные...
вполне...
ароматическ...
ствую кислот...
(72). синтез...
не имеет аромат...
(68) при нагрев...
нием кольца и...
тридины.



Восемичленные...
восемичленных...
фталонил и стил...
типа (74) и (76)...
ана...

Свойства этих соединений изучены мало. Некоторые ненасыщенные соединения, содержащие систему сопряженных связей, вполне устойчивы и, по-видимому, имеют до некоторой степени ароматический характер. Соединения типа (71) устойчивы к действию кислот и галогенов, но они легко гидрируются. Сульфон (72), синтезированный из соединения (60) обычными методами, не имеет ароматических свойств. Соединения типа (56; $Z = S$) и (68) при нагревании могут отщеплять серу с последующим сужением кольца и образовывать соответственно фенантрены и фенантридины.



Восьмичленные циклы. Препаративные методы получения восьмичленных циклов показаны схемами (73—78); перекись фталоила и стильбен дают соединение (79) [25—29]. Соединения типа (74) и (76), по-видимому, более устойчивы, чем их карбоциклические аналоги.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hesse, Reichold, Chem. Ber., 90, 2101 (1957).
2. Hesse, Reichold, Majumdar, Chem. Ber., 90, 2106 (1957).
3. Searles, Tamres, Block, Quarterman, J. Am. Chem. Soc., 78, 4917 (1956).
4. Emmons, J. Am. Chem. Soc., 79, 5739 (1957).
5. Emmons, J. Am. Chem. Soc., 79, 6522 (1957).
6. Horner, Jürgens, Chem. Ber., 90, 2184 (1957).
7. Krimm, Chem. Ber., 91, 1057 (1958).
8. Olsen, Bredoch, Chem. Ber., 91, 1589 (1958).
9. Truce, Simms, J. Org. Chem., 22, 617 (1957).
10. Huisgen, Vossius, Appl. Chem. Ber., 91, 1 (1958).
11. London, Summers, J. Chem. Soc., 1957, 3809.
12. London, Sloan, Summers, J. Chem. Soc., 1957, 3814.
13. Proctor, Thomson, J. Chem. Soc., 1957, 2312.
14. Truce, Lotspeich, J. Am. Chem. Soc., 78, 848 (1956).
15. Acheson, Taylor, J. Chem. Soc., 1956, 4727.
16. London, Sloan, Summers, J. Chem. Soc., 1957, 3814.
17. Jarrett, London, J. Chem. Soc., 1957, 3818.
18. Galt, London, Sloan, J. Chem. Soc., 1958, 1588.
19. Ried, Marx, Chem. Ber., 90, 2683 (1957).
20. Dimroth, Freyschlag, Chem. Ber., 89, 2602 (1956).
21. Dimroth, Lenke, Chem. Ber., 89, 2608 (1956).
22. Dimroth, Freyschlag, Chem. Ber., 90, 1623 (1957).
23. Dimroth, Freyschlag, Chem. Ber., 90, 1628 (1957).
24. Dimroth, Freyschlag, Angew. Chem., 69, 95 (1957).
25. Rydon, Smith, Williams, J. Chem. Soc., 1957, 1900.
26. Bacon, Lindsay, J. Chem. Soc., 1958, 1375.
27. Bacon, Lindsay, J. Chem. Soc., 1958, 1382.
28. Metze, Angew. Chem., 68, 580 (1956).
29. Greene, J. Am. Chem. Soc., 78, 2250 (1956).

ГЕТЕР

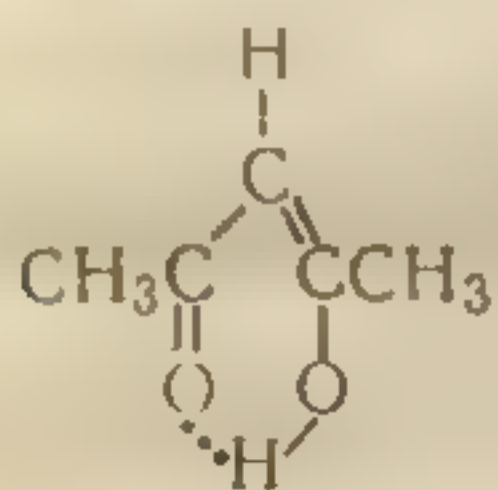
В это
нений, со
других э
вается, т
многих с
Водор
родные с
роциклич
этого тип
лы больш

Соедин
атомы рт
+ HgCl₂ -
ных берн
электроно
жащей ме
гуру гидр
Все ме
ные соеди

ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ КОЛЬЦА, СОДЕРЖАЩИЕ КРОМЕ АЗОТА, КИСЛОРОДА И СЕРЫ ДРУГИЕ ЭЛЕМЕНТЫ

В этой главе дается краткий обзор гетероциклических соединений, содержащих кроме атомов азота, кислорода и серы атомы других элементов. Номенклатура этих соединений не рассматривается, так как при этом встречаются большие трудности и во многих случаях отсутствует общая точка зрения.

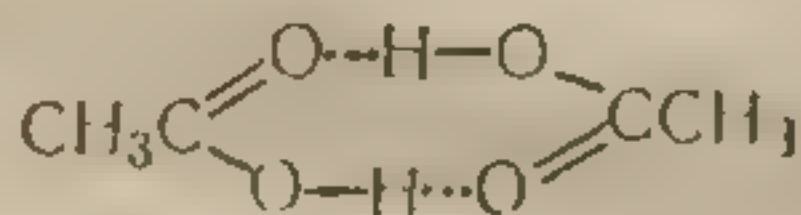
Водород. Соединения, содержащие внутримолекулярные водородные связи, можно рассматривать как водородсодержащие гетероциклические кольца. Устойчивые пяти- и шестичленные циклы этого типа общеизвестны (примеры: 1, 2); известны также циклы большего размера (пример: 3).



(1)



(2)

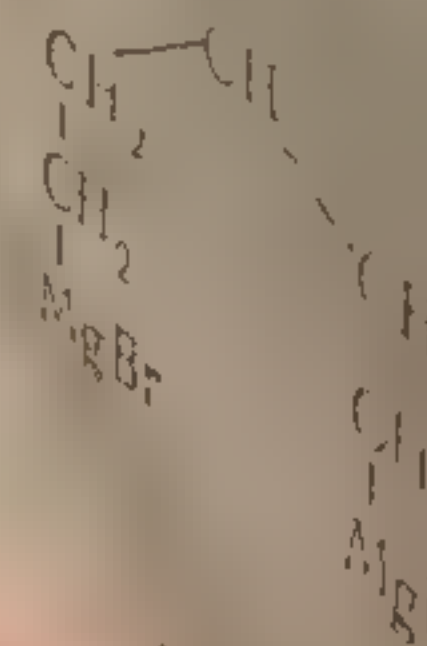
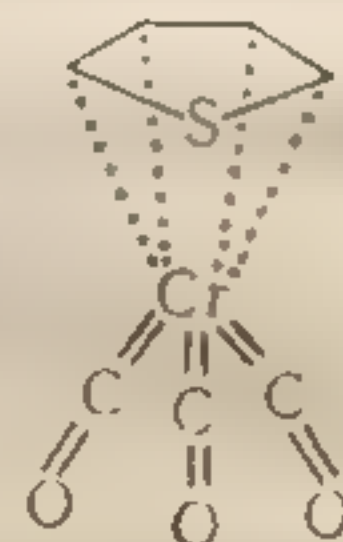
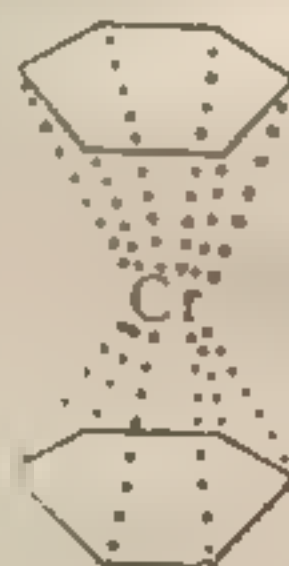
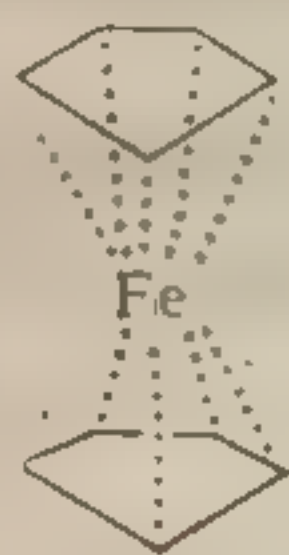
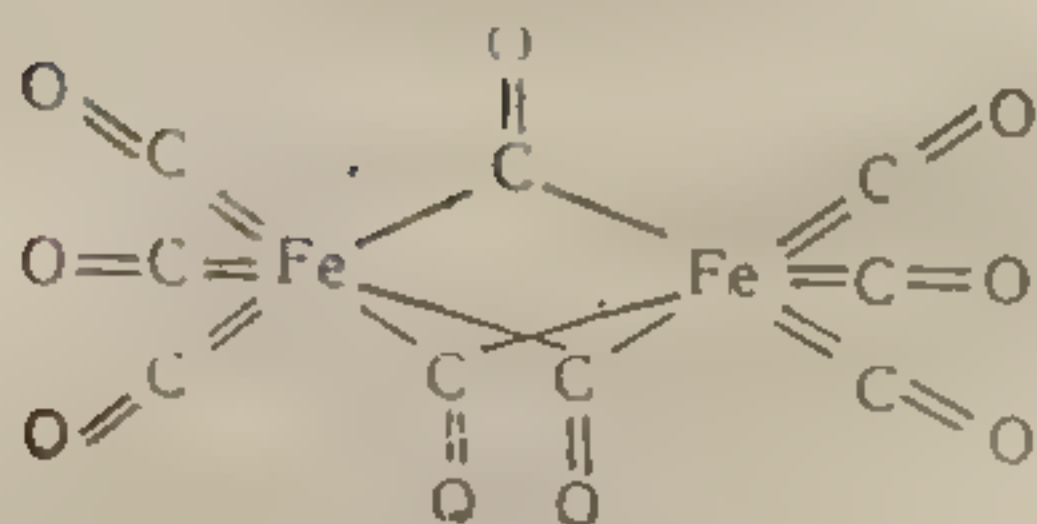
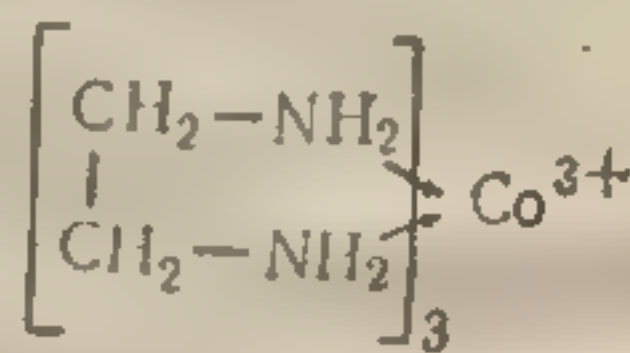
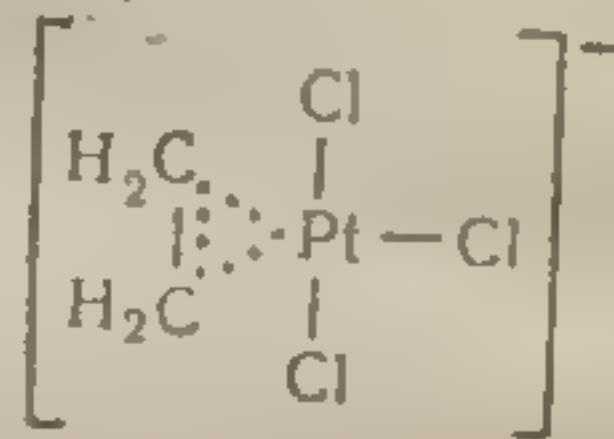
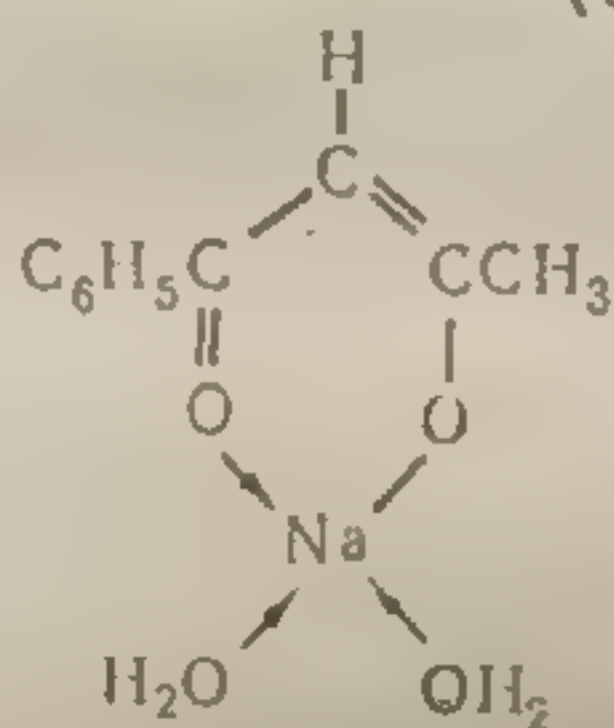
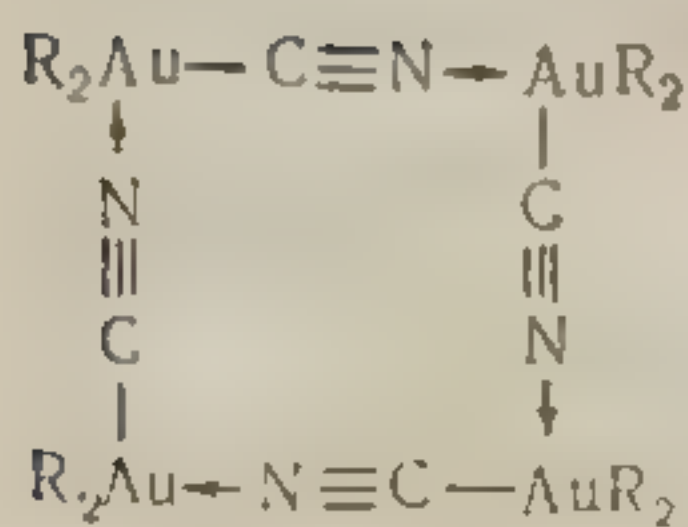
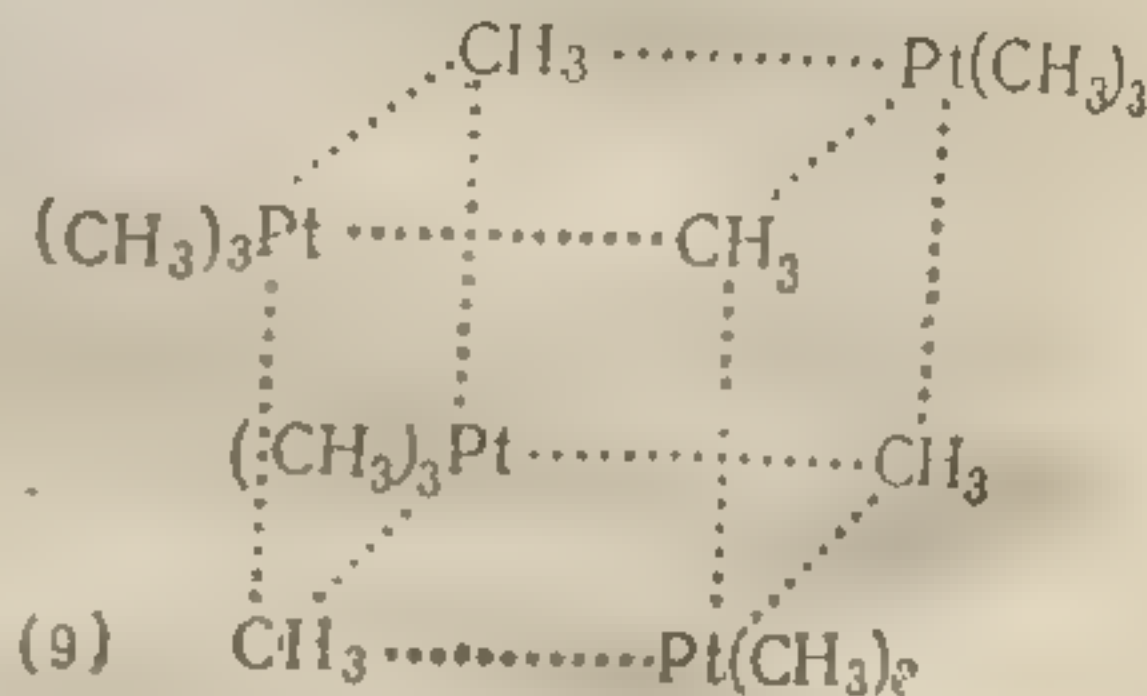
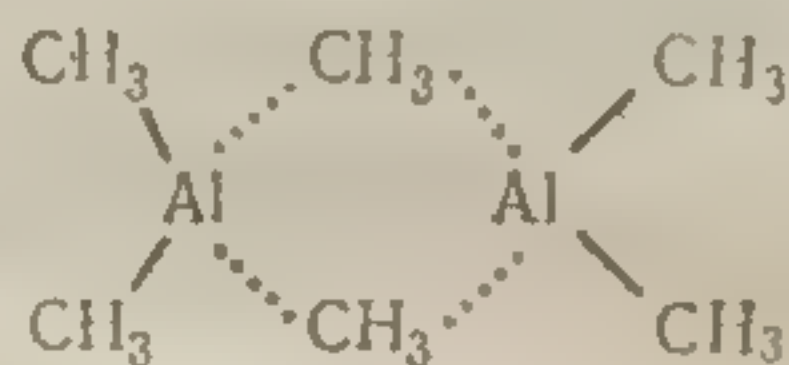
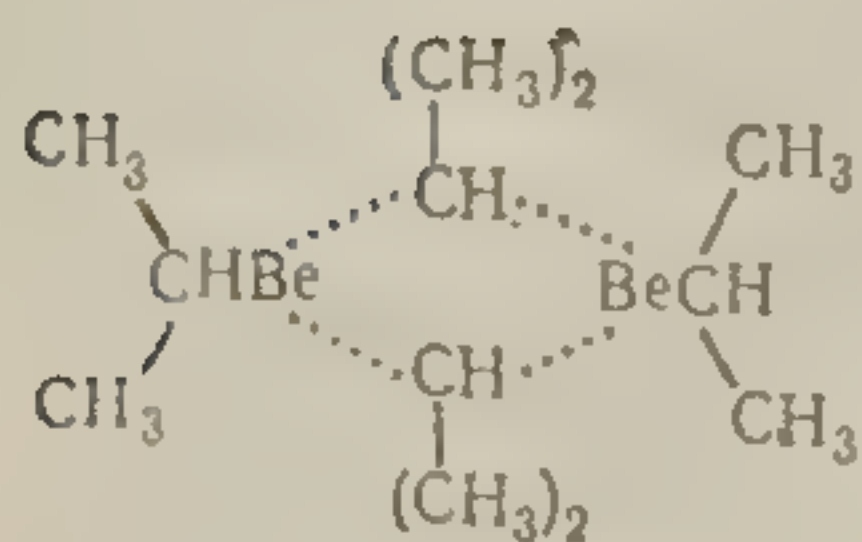
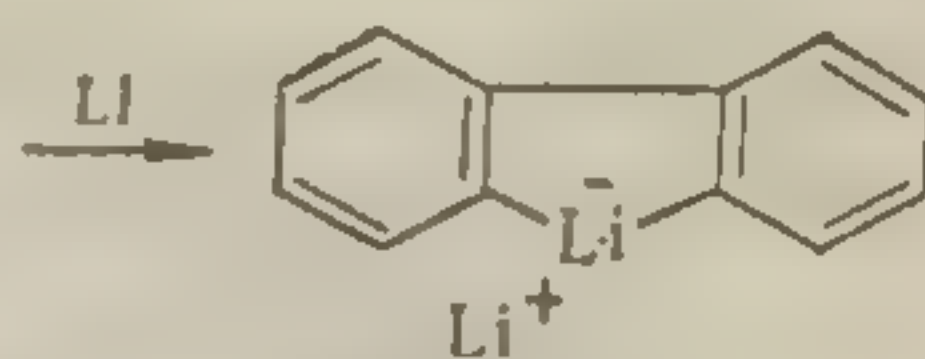
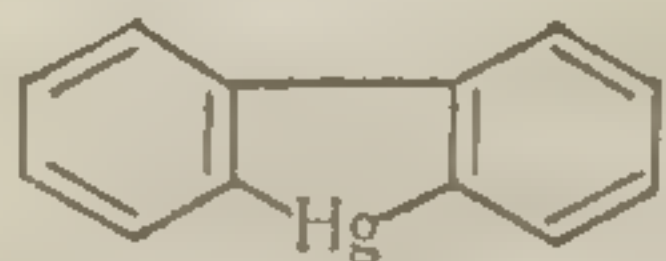
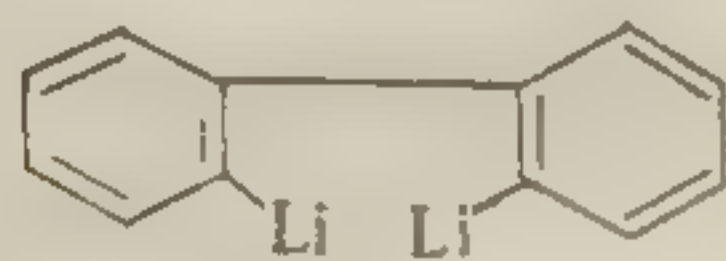


(3)

Соединения металлов.* Циклические соединения, содержащие атомы ртути и лития, были получены по реакциям [1, 2] [(4) + HgCl₂ → (5); (5) → (6)]. Некоторые из алкильных производных бериллия, алюминия, галлия и даже платины существуют в электрононенасыщенной полимерной циклической форме, содержащей металл-углеродные связи (например, 7, 8, 9) (ср. структуру гидридов бора).

Все металлы образуют клешневидные (хелатные) комплексные соединения, причем многие металлы образуют их в большом количестве. Несколько примеров таких соединений дается формулами (10) — (13), другие были приведены раньше, например порфирины (7, стр. 147), фталоцианины (9, стр. 147) и витамин B₁₂ (10, стр. 147). Многие реагенты, взаимодействующие с ионами металлов с образованием хелатных колец, являются гетероцикли-

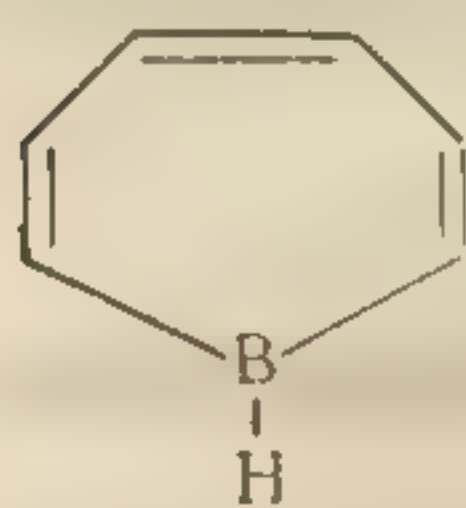
* В этом разделе точками в структурных формулах обозначены электрононенасыщенные, а не водородные связи.



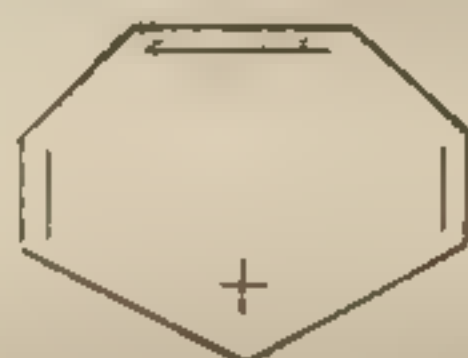
ческими соединениями, например, оксин (277, стр. 56) и дипиридил (275; $Y = H$; стр. 56).

Бициклические карбонилы (например, 14) содержат бициклические кольца. «Сэндвичевые соединения», которые содержат циклические группировки C_5H_5 , C_6H_6 или C_7H_7 , расположенные выше и ниже атомов или ионов металлов [например, ферроцен $Fe(C_5H_5)_2$ (15), дибензолхром $Cr(C_6H_6)_2$ (16), тиюфенхромтрикарбонил [3] (17)], также можно рассматривать как гетероциклические соединения.

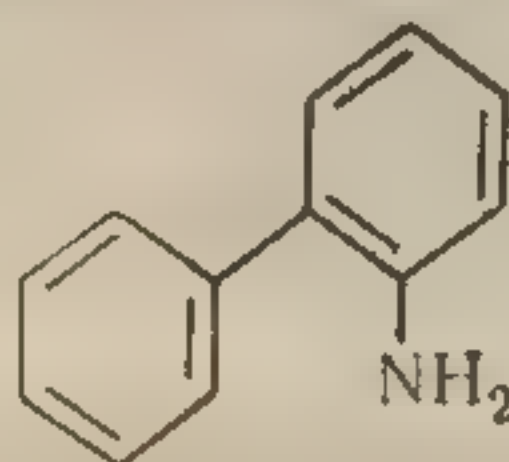
Борорганические соединения. В то время как группа $-\dot{\text{C}}\text{H}-$ отдает в ароматический секстет один электрон, а группа $-\ddot{\text{N}}\text{H}-$ два электрона, группа $-\text{ВH}-$ не должна отдавать своих электронов (ср. стр. 15). Следовательно, соединение (18) и его производные, хотя они пока не известны, должны быть ароматическими

$$\left[\begin{array}{c} \text{NH} \\ \text{CH}_2 \\ \text{CH}_2 \end{array} \right]_3 \text{Co}^{3+}$$


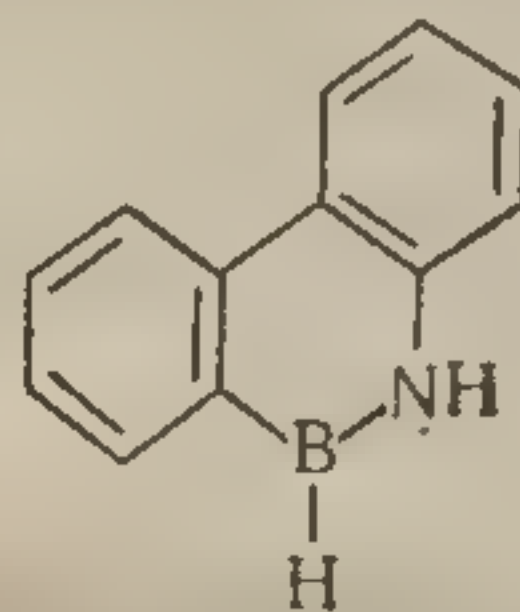
(18)



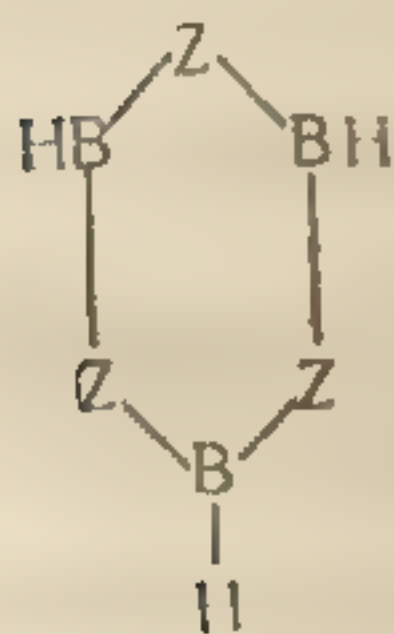
(19)



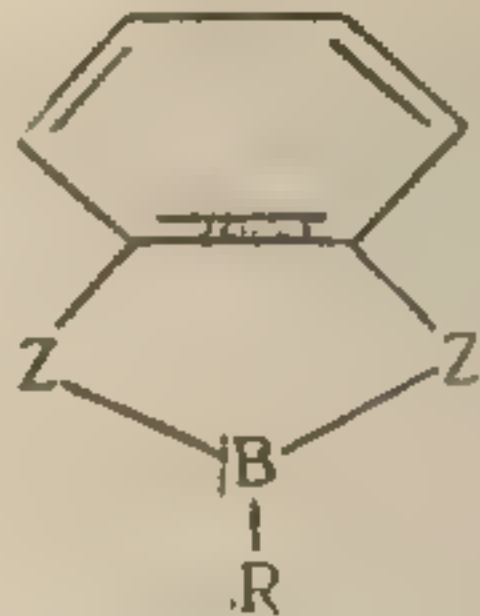
(20)



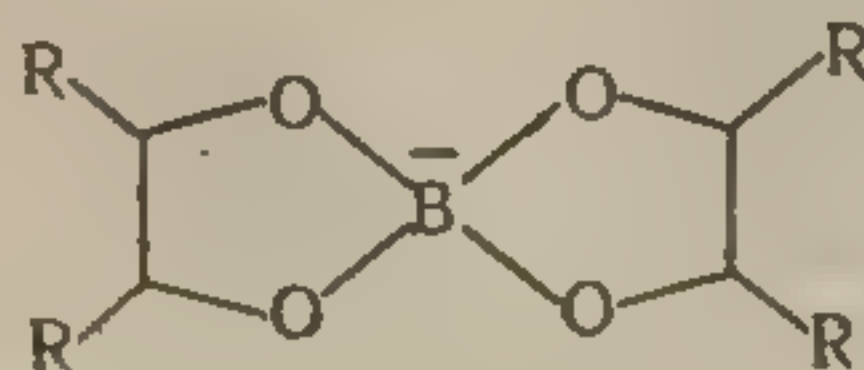
(21)



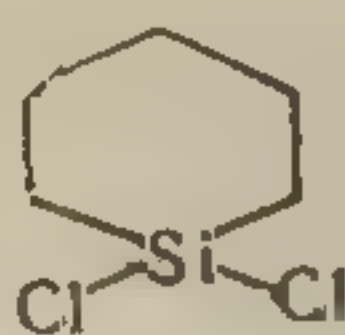
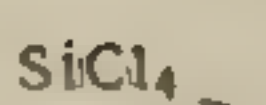
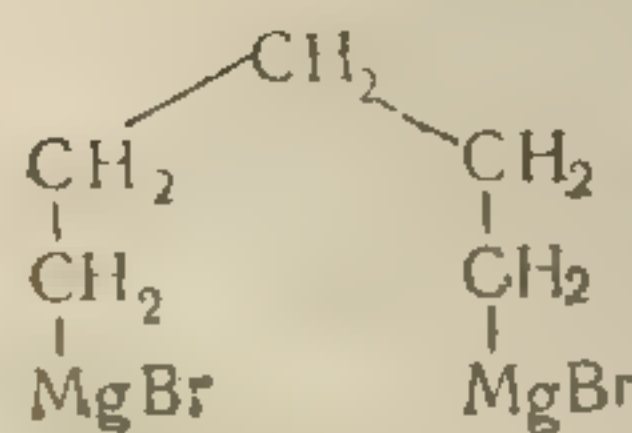
(22)



(23)

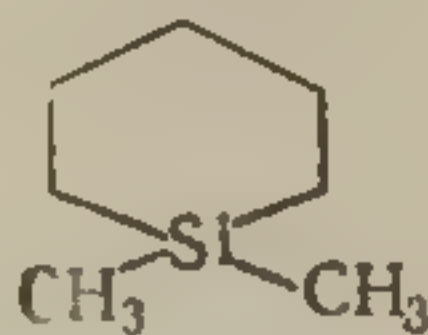


(24)

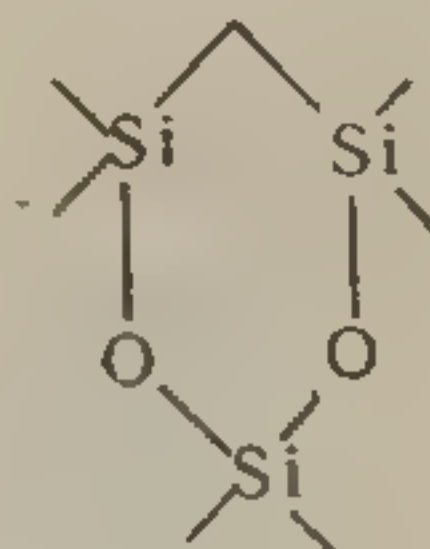


(25)

(2E)



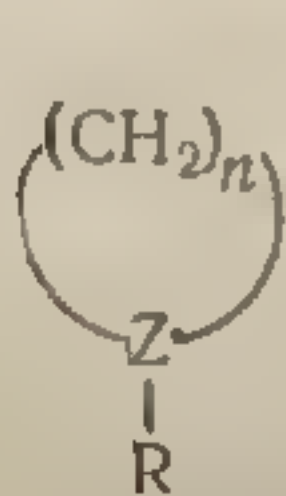
(27)



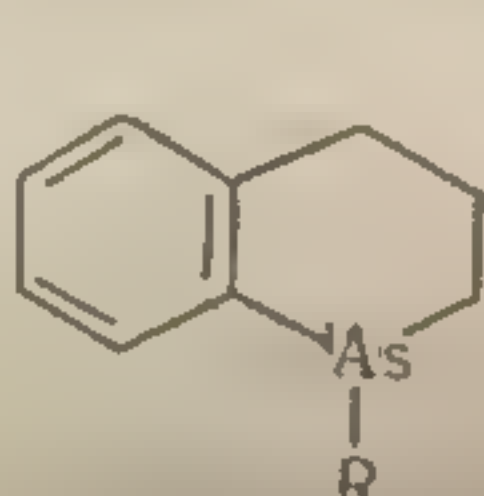
(28)

1,2-*цис*-Гликоли повышают электропроводность борной кислоты путем образования циклических анионов (24); эта реакция используется, например, в химии сахаров для определения гликолей этого типа.

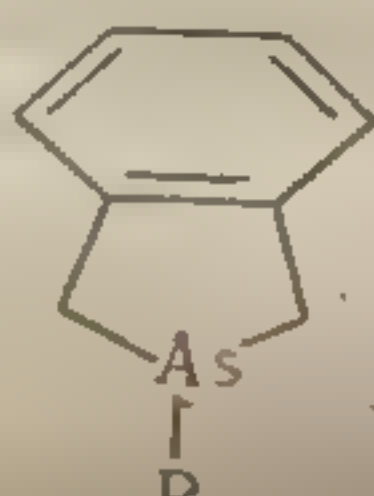
Кремний-, германий- и оловоорганические соединения. 1,1-Дихлорсилациклогексан получают, как показано (25 → 26); существуют аналогичные соединения германия и олова. Как правило, эти соединения мало изучены, но, по-видимому, они ведут себя так же, как и их алифатические аналоги (пример: $26 + \text{CH}_3\text{MgBr} \rightarrow 27$). Ароматические соединения не описаны; но это не является неожиданным, если принять во внимание неустойчивость π -связей, включающих эти элементы. Кольца, содержащие эти элементы и кислород (пример: 28), широко распространены в природе, например силикаты и т. д.



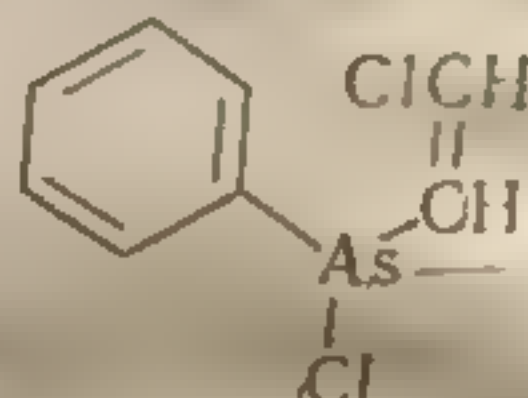
(29)



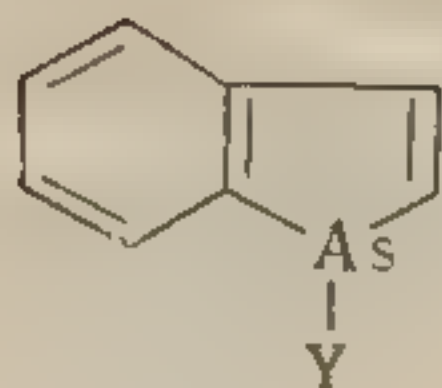
(30)



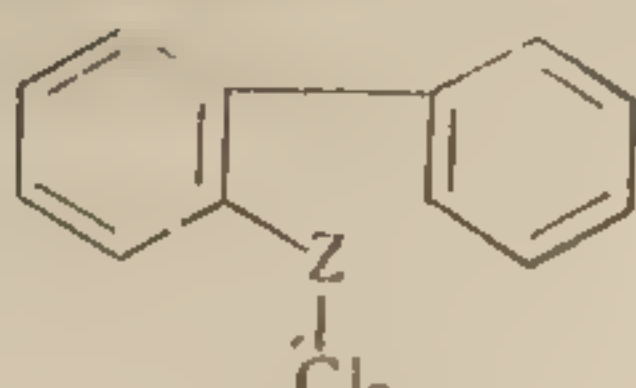
(31)



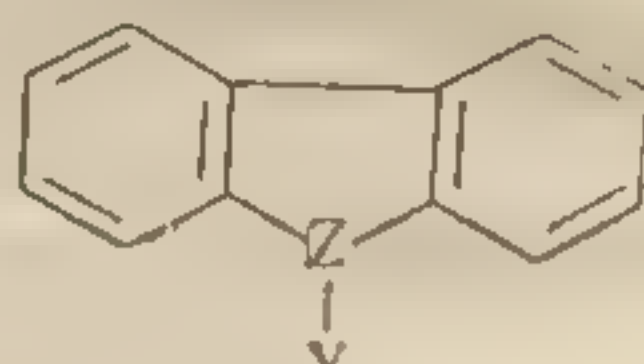
(32)



(33)



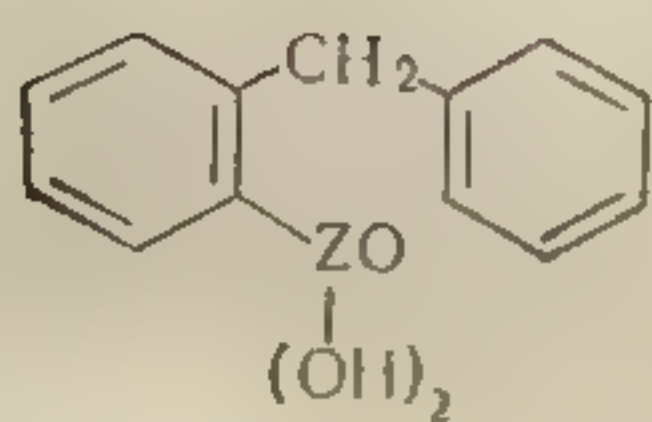
(34)



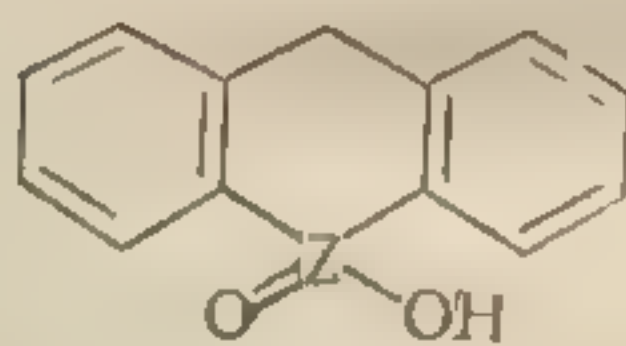
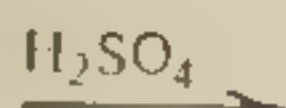
(35)



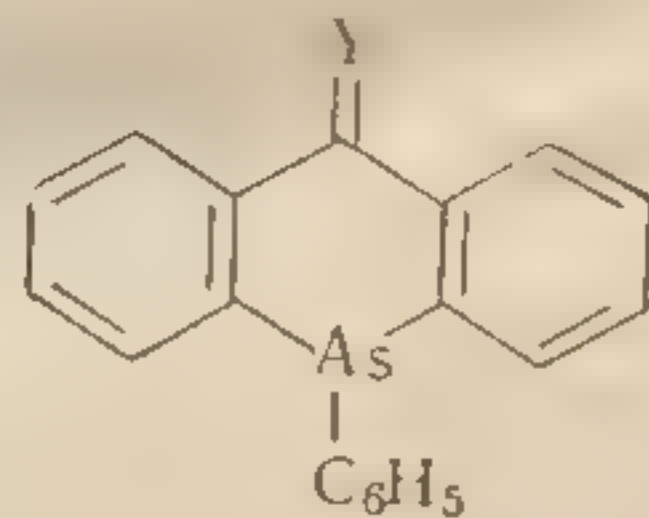
(36)



(37)



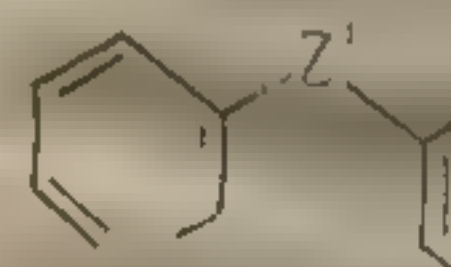
(38)



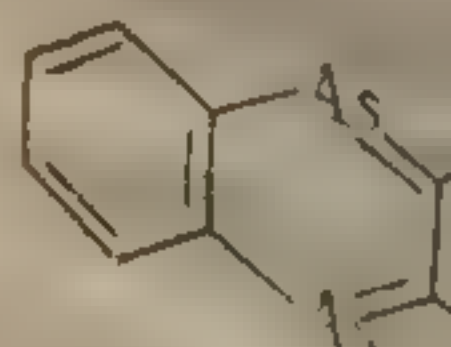
(39)

Соединения фосфора, мышьяка, сурьмы и висмута. Циклические фосфины, арсины, стибины и висмутины (29; $Z = \text{P, As, Sb, Bi}$; $n = 5, 6$), полученные по реакции $\text{BrMg}(\text{CH}_3)_n\text{MgBr} + \text{RZCl}_2 \rightarrow (29)$, обычно проявляют такие же свойства, как и их алифати-

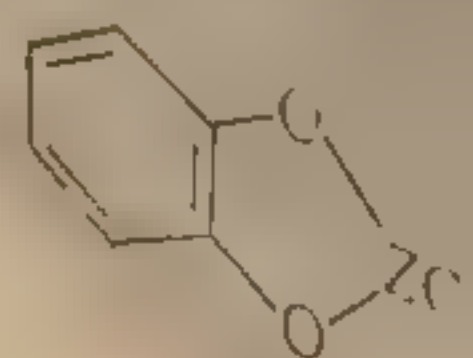
Гетеро...
ческие ани...
ние мети...
пример, 30...
Монокри...
но получе...
и 9-арсаф...
→ (33; Y = ...
→ (35; Y = ...
цах не буд...
ния электр...
шее значе...
вследствие...
лые атомы...
Y = CH3) и...
от пирроло...
Могут...
арсакридин...
(KMnO4) с...
Y = O), в...
шению к ну...
ношению к



(40)



(41)

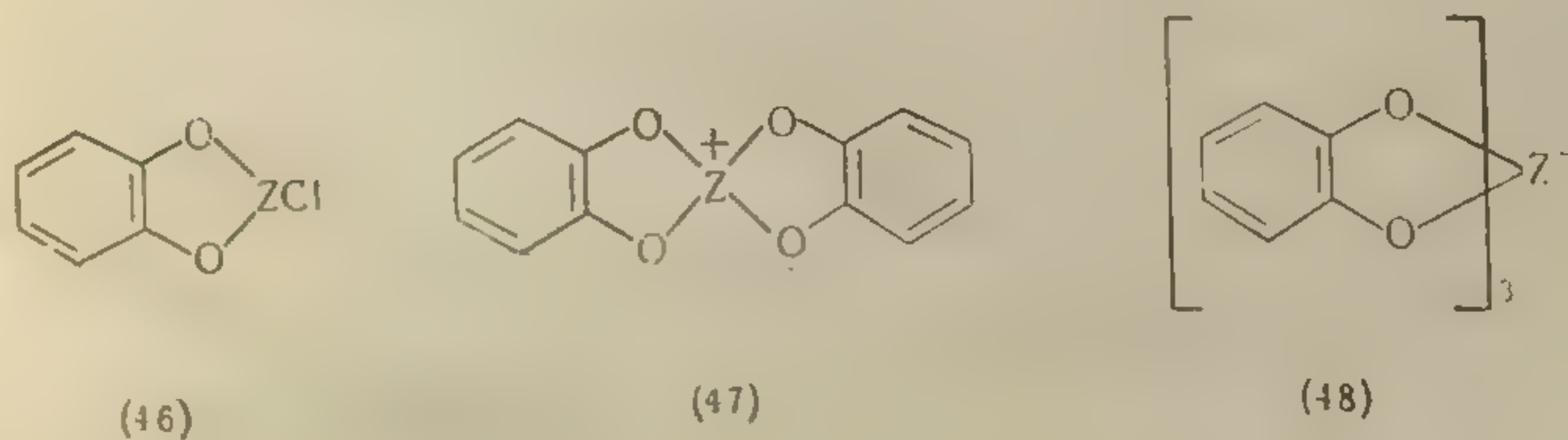
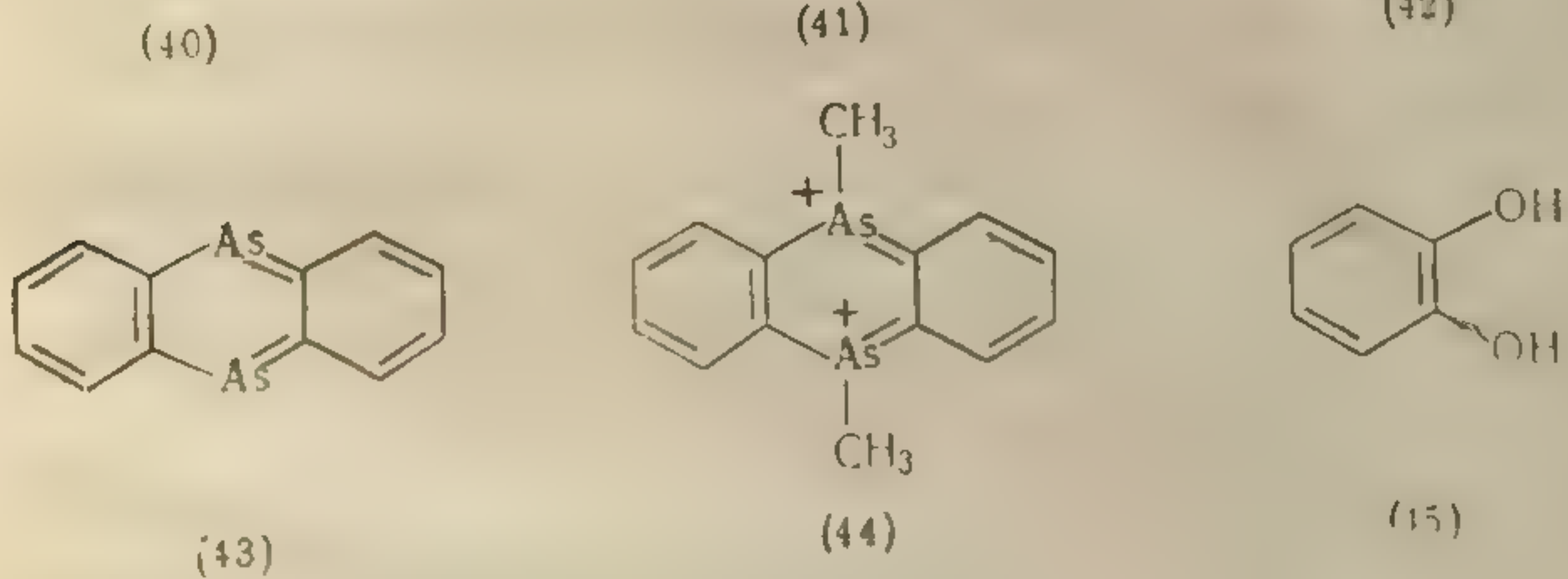
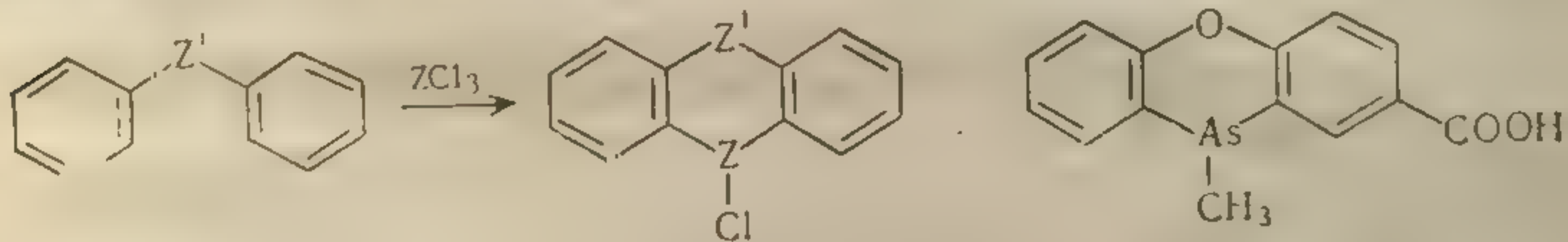


(42)

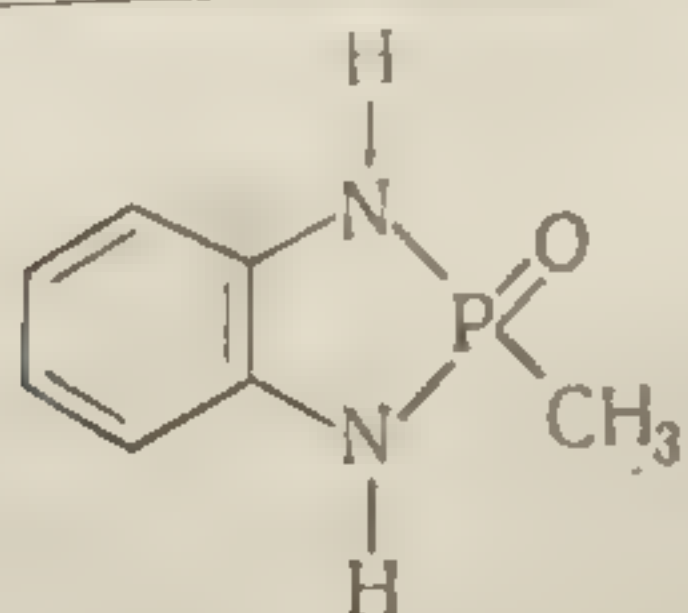
ческие аналоги. Известны также соединения, в которых две соседние метиленовые группы замещены бензольным кольцом (например, 30, 31).

Моноциклические аналоги производных пиррола не известны, но получены арсиндолы (33), а также 9-стибина- (35; $Z = Sb$) и 9-арсафлуорены (35; $Z = As$) [примеры: (32) + $AlCl_3 + CS_2 \rightarrow (33; Y = Cl)$; (33; $Y = Cl$) + $CH_3MgBr \rightarrow (33; Y = CH_3)$; (34) $\rightarrow (35; Y = Cl) \rightarrow (35; Y = CH_3)$]. Атомы азота в пиррольных кольцах не будут реагировать с электрофильными агентами из-за смещения электронов по типу (36), но такое смещение должно иметь меньшее значение у их фосфорных, мышьяковых и других аналогов вследствие уменьшения устойчивости π -связей, содержащих тяжелые атомы; действительно установлено, что 1-метиларсиндол (33; $Y = CH_3$) и 9-метиларсафлуорен (35; $Z = As, Y = CH_3$) в отличие от пирролов образуют подметилаты (ср. AsR_3, NR_3).

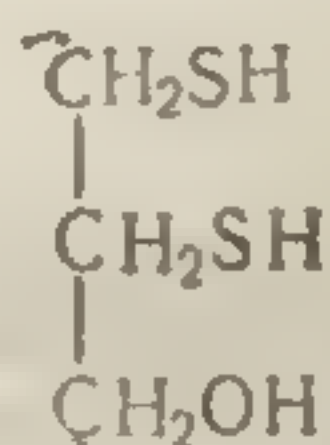
Могут быть получены дигидропроизводные стибакридина и арсакридина (пример: $37 \rightarrow 38; Z = As, Sb$). Окисление ($KMnO_4$) соединения (39; $Y = H_2$) дает 10-фениларсакридон (39; $Y = O$), в котором карбонильная группа дезактивирована по отношению к нуклеофильной атаке, а гетероциклический атом — по отношению к электрофильной атаке [7], как в пиридонах (стр. 49, 91).



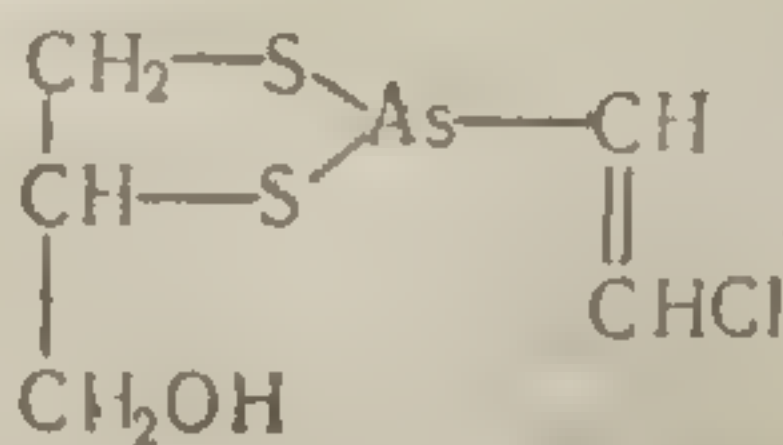
(39) $Z = P, As, Sb, Bi$
 $(39) + MgBr + RZCl_2 \rightarrow$
 ... и их элифати



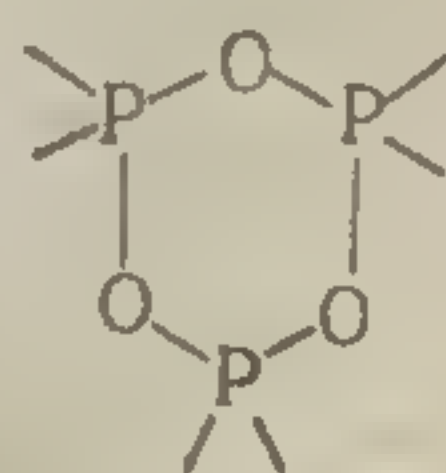
(49)



(50)



(51)



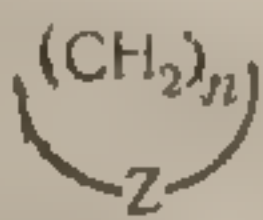
(52)

Были получены также соединения, содержащие помимо атомов металла гетероциклические атомы кислорода или азота (40 → 41; $Z' = O, NH$; $Z = As, Sb$). Эти соединения как бы перегнуты вокруг центрального кольца и могут быть разделены на оптические изомеры, если конечные кольца неодинаковы (например, 42). Арсантрен (43) был описан; существуют соответствующие соли бис-арсония (например, 44 [8]); известны производные дигидроарсантрена.

Пирокатехин (45) реагирует с некоторыми соединениями этих элементов (например, $PCl_3, AsCl_3, SbCl_3, BiCl_3$) с образованием циклических соединений, содержащих один (46; $Z = P, As, Sb, Bi$), два (47; $Z = As, Sb, Bi$) и три (48; $Z = As, Sb$) остатка пирокатехина. Родственные соединения — производные диаминов (например, 49) и дисульфидов [пример: соединения (51) образуются в результате реакции между димеркаптопропанолом — английским антилюизитом (50) — и люизитом ($Cl_2AsCH=CHCl$)].

Элементы V группы периодической таблицы также образуют циклические соединения, у которых кольца не содержат атомов углерода, например, некоторые фосфаты (ср. 52), $P_4(CF_3)_4$ и $As_5(CH_3)_5$; они содержат соответственно четырех- и пятичленные кольца [9, 10].

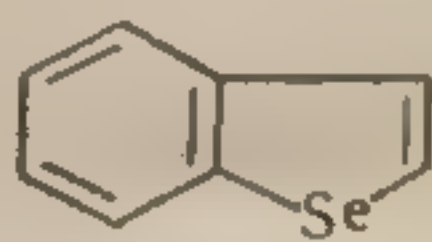
Соединения селена и теллура. Получены циклические селениды и теллуриды (53; $Z = Se, Te$; $n = 3-6$) [например, по реакции $(CH_2)_nBr_2 + Na_2Se]$. Их свойства напоминают свойства алифатических аналогов; в соответствии с этим они образуют продукты присоединения с галогенами и алкилгалогенидами и могут окисляться.



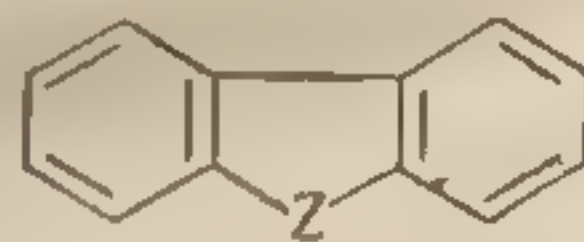
(53)



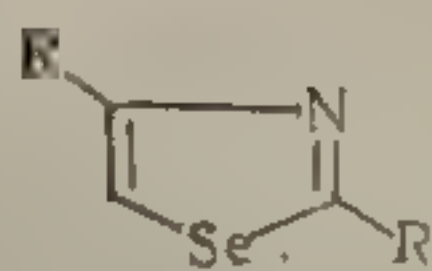
(54)



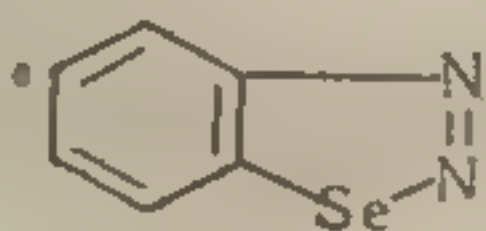
(55)



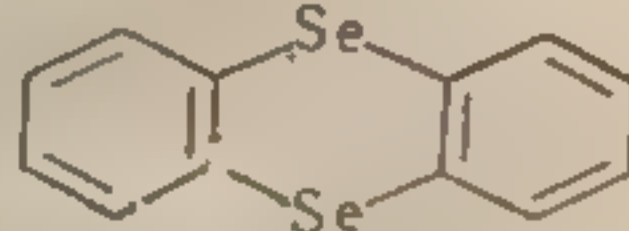
(56)



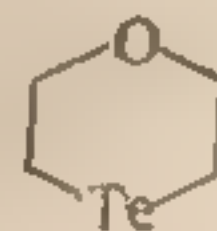
(57)



(58)



(59)

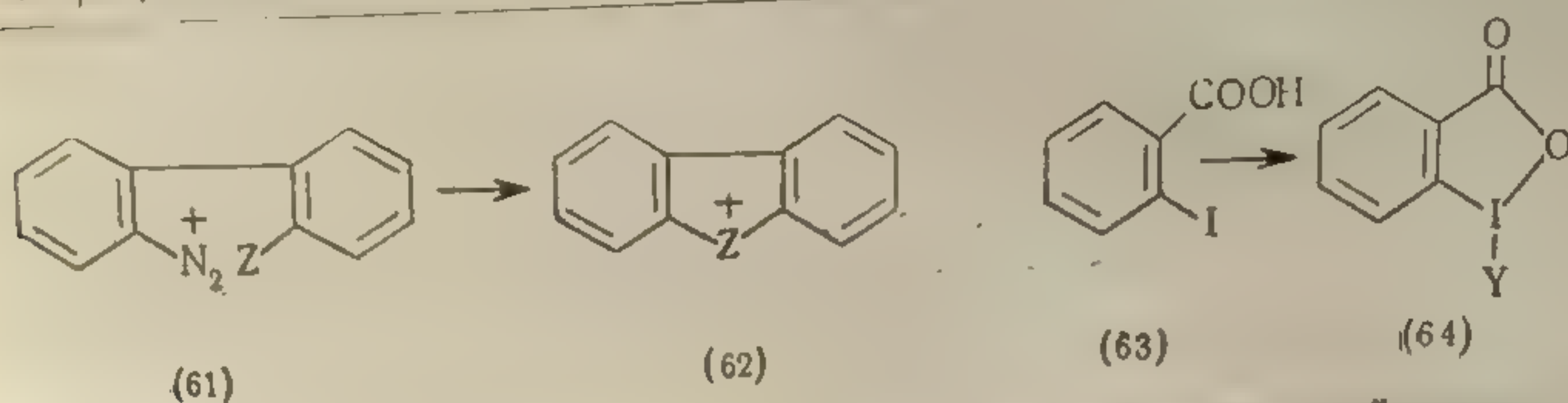


(60)

Селен...
лена и...
можно...
лучения...
металлселено...
характер и...
присоединения...
вступать в...
ние, нитрование,
образуя 2-замещен...
зоселенофены (55)
 $RCOCH_2Cl + RCS$
пример, 58) и со...
например, селена...
живают очень бли...
серы.

Дибензотеллу...
хлористого теллу...
Соединения га...
бромония и нодо...
циклические про...
(63) + $Cl_2 \rightarrow$ (64;

1. Wittig, Herwig
2. Wittig, Herwig
3. Tischer, Ofele
4. Dewar, Kubbe
5. Wiberg, Stur
6. Goubeau, Ang
7. Jones, Mann, J
8. Jones, Mann, J
9. Mahler, Burg
10. Burns, Waser



Селенофен (54) образуется в результате взаимодействия селена и ацетилена (при пропускании над Al_2O_3); его гомологи можно получить методами, аналогичными применяемым для получения тиофенов (пример: ацетонилацетон + $\text{P}_2\text{Se}_5 \rightarrow$ 2,5-диметилселенофен; см. стр. 157). Селенофен имеет ароматический характер и в отличие от R_2Se не дает селеноксида или продукта присоединения с иодистым метилом (ср. с тиофеном); он может вступать в реакции электрофильного замещения (галогенирование, нитрование, сульфирование, реакция Фриделя — Крафтса), образуя 2-замещенные селенофены. Известны бензо- (55) и дибензоселенофены (56; $\text{Z} = \text{Se}$), селеназолы [полученные по реакции $\text{RCOCH}_2\text{Cl} + \text{RCSeNH}_2 \rightarrow$ (57); ср. тиазолы], селенадиазолы (например, 58) и соединения с двумя гетероциклическими атомами, например, селенантрен (59) и теллуоксан (60), которые обнаруживают очень близкое сходство с соответствующими соединениями серы.

Дибензотеллуорофен (56; $\text{Z} = \text{Te}$) получен из дифенила и двухлористого теллура.

Соединения галогенов. Получены циклические ионы хлорония, бромония и иодония [(61) \rightarrow (62; $\text{Z} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$)]. Известны также циклические производные тривалентного иода [примеры: (63) + $\text{Cl}_2 \rightarrow$ (64; $\text{Y} = \text{Cl}$); (63) + $\text{KMnO}_4 \rightarrow$ (64; $\text{Y} = \text{OH}$)].

ЛИТЕРАТУРА

1. Wittig, Herwig, Chem. Ber., 87, 1511 (1954).
2. Wittig, Herwig, Chem. Ber., 88, 962 (1955).
3. Tischer, Öfele, Chem. Ber., 91, 2395 (1958).
4. Dewar, Kubba, Pettit, J. Chem. Soc., 1958, 3073.
5. Wiberg, Sturm, Angew. Chem., 67, 483 (1955).
6. Goubeau, Angew. Chem., 67, 234 (1955).
7. Jones, Mann, J. Chem. Soc., 1958, 294.
8. Jones, Mann, J. Chem. Soc., 1955, 411.
9. Mahler, Burg, J. Am. Chem. Soc., 79, 251 (1957).
10. Burns, Waser, J. Am. Chem. Soc., 79, 859 (1957).

ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Температуры плавления и температуры кипения некоторых ароматических соединений и их монопроизводных приведены в таблице.

Сравнение температур кипения родоначальных циклических систем (первая колонка таблицы) показывает, что замещение группы $-\text{CH}=\text{CH}-$ атомом серы оказывает небольшое влияние, а замещение этой группы атомом кислорода понижает температуру кипения приблизительно на 40° ; этого можно было ожидать на основании уменьшения молекулярного веса. При введении в цикл атомов азота характер изменений становится другим: замена группы $-\text{CH}=\text{CH}-$ NH -группой или группы $=\text{CH}-$ атомом азота повышает температуру кипения; если обе эти группы вводятся одновременно, то температура кипения повышается особенно сильно вследствие ассоциации за счет водородных связей (стр. 227). Непонятно, почему температура кипения пиридазина намного выше температур кипения других диазинов.

Сравнение влияния заместителей на температуры плавления и кипения родоначальных соединений весьма показательно. Метильные и этильные группы, связанные с углеродными атомами кольца, обычно повышают температуру кипения примерно на $20-30$ и $50-60^\circ$ соответственно, но при замещении атома водорода NH -группы каким-либо радикалом температура кипения значительно понижается (пример: пиразол \rightarrow 1-метилпиразол) вследствие уменьшения легкости ассоциации. Кислоты и амиды — твердые вещества; более высокие температуры плавления обычно имеют кислоты, которые содержат в ядре атом азота, т. е. когда возможность образования водородной связи возрастает. Почти все амиды плавятся в пределах $130-180^\circ$. Соединения, содержащие в ядре атом азота и связанную с ядром гидроксильную, меркапто- или аминогруппу, обычно твердые и имеют сравнительно высокие температуры плавления; для многих окси- и меркаптосоединений это можно объяснить таутомерией содержащих водородные связи кето- и тионовых форм (см. стр. 88). Однако водородная связь, очевидно, может также встречаться в оксисоединениях, например в 3-оксипиридине, и в аминосоединениях. Метокси-, метилтио- и диметиламиносоединения часто представляют собой жидкости. Хлорсодержащие соединения обычно имеют температуры кипения,

Температуры плавления и кипения некоторых гетероциклических соединений

| Заместитель в ядре | H | CH ₃ | C ₂ H ₅ | COCH ₃ | COOH | COOC ₂ H ₅ | CONH ₂ | CN | NH ₂ | OH | OC ₂ H ₅ | SH | SC ₂ H ₅ | Cl | Br |
|--------------------|---|-----------------|-------------------------------|-------------------|------|----------------------------------|-------------------|----|-----------------|----|--------------------------------|----|--------------------------------|----|----|
|--------------------|---|-----------------|-------------------------------|-------------------|------|----------------------------------|-------------------|----|-----------------|----|--------------------------------|----|--------------------------------|----|----|

Температуры плавления и кипения некоторых гетероциклических соединений

| Заместители
в ядре | H | CH ₃ | C ₂ H ₅ | COCH ₃ | COOH | COOC ₂ H ₅ | CONH ₂ | CN | NH ₂ | OH | OCH ₃ | SH | SCH ₃ | Cl | Br |
|-----------------------|-----|-----------------|-------------------------------|-------------------|------------------|----------------------------------|-------------------|-----|-----------------|------------------|------------------|-----|------------------|-----|-----|
| Бензол | 80 | 111 | 136 | 202 | 122 | 211 | 130 | 190 | 184 | 43 | 37 | 168 | 187 | 131 | 155 |
| Пиридин-2 | 115 | 128 | 148 | 192 | 137 | 243 | 107 | 222 | 57 | 107 | 252 | 128 | 197 | 171 | 193 |
| Пиридин-3 | 115 | 144 | 163 | 220 | 235 | 223 | 129 | 50 | 65 | 125 | 179 ^d | — | — | 150 | 173 |
| Пиридин-4 | 115 | 145 | 171 | 211 | 306 | 219 | 156 | 79 | 157 | 148 | 93 | 186 | 44 | 147 | 174 |
| Пиррол-1 | 130 | 114 | 129 | 180 | 95 ^d | 180 | 166 | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Пиррол-2 | 130 | 148 | 181 | 90 | 205 ^d | 39 | 174 | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Пиррол-3 | 130 | 158 | 179 | 115 | 148 | 78 ^d | — | — | — | — | — | — | — | 78 | 103 |
| Фуран-2 | 31 | 64 | 92 | 31 | 133 | 34 | 142 | 147 | 68 | 80 | 110 | — | — | 80 | 103 |
| Фуран-3 | 31 | 65 | — | — | 122 | 179 | 168 | — | — | 58 | — | — | — | 128 | 150 |
| Тиофен-2 | 84 | 113 | 133 | 214 | 129 | 218 | 180 | 196 | 214 | 217 | 154 | 166 | — | 137 | 157 |
| Тиофен-3 | 84 | 115 | 135 | 57 | 138 | 208 | 178 | 179 | — | — | — | 171 | — | — | — |
| Пиразол-1 | 70 | 127 | — | 234 | — | 213 | — | — | — | — | — | — | — | 77 | 97 |
| Пиразол-4 | 70 | 207 | — | 157 | 275 | — | — | — | 81 | 118 | — | — | — | — | — |
| Пиразол-3 | 70 | 205 | 209 | 101 | 214 ^d | 160 | — | — | 285 | 164 | — | — | — | — | — |
| Изоксазол-3 | 95 | 118 | — | — | 149 | — | 144 | 168 | — | — | — | — | — | — | — |
| Изоксазол-5 | 95 | 122 | — | 53 | 149 | — | 174 | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Имидазол-1 | 90 | 199 | 226 | 102 | — | 218 | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Имидазол-2 | 90 | 141 | 80 | 80 | 164 ^d | — | — | — | — | 250 ^d | — | 227 | 139 | — | 207 |
| Имидазол-4 | 90 | 56 | — | — | 275 ^d | 157 | 215 | — | — | — | — | — | — | — | 130 |
| Оксазол-2 | 69 | 87 | — | — | — | — | — | — | 97 | — | — | — | — | — | — |
| Оксазол-4 | 69 | — | — | — | 142 | 48 | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Тиазол-2 | 117 | 128 | — | — | 102 ^d | 48 | — | — | 90 | — | — | 79 | — | 145 | 147 |
| Тиазол-4 | 117 | 133 | — | 56 | 196 | — | 150 | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Тиазол-5 | 117 | 154 | — | — | 218 | 217 | 186 | 53 | 83 | — | — | — | — | — | — |
| Пиридазин-3 | 208 | 215 | — | — | 200 | — | — | — | 169 | 103 | 219 | — | — | 35 | 73 |
| Пиридазин-4 | 208 | — | — | — | 240 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| Пиримидин-2 | 123 | 138 | — | — | 270 | — | — | — | 127 | — | — | — | 218 | — | — |
| Пиримидин-4 | 123 | 141 | — | — | — | — | — | — | 151 | 164 | — | — | — | — | — |
| Пиримидин-5 | 123 | 153 | — | — | 270 | — | — | — | 170 | — | — | — | — | — | — |
| Пиразин-2 | 53 | 135 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — | — |

Примечания: Для соединений, плавящихся выше 30°, температуры плавления даны курсивом. Температуры кипения даны при атмосферном давлении для легкости сравнения; в тех случаях, когда имелись данные при другом давлении, сделаны пересчеты по номограмме [Ind. Eng. Chem., 49, 125 (1957)]. Прочерк показывает, что соединение неустойчиво, неизвестно или имеющиеся данные мало достоверны.

близкие к температурам кипения соответствующих этилпроизводных, тогда как бромсодержащие соединения кипят приблизительно на 25° выше.

Показатель преломления, удельный вес и вязкость. Родоначальные гетероциклические соединения и их низшие гомологи представляют собой подвижные жидкости с удельными весами, мало отличающимися от удельного веса воды и не очень высокими показателями преломления. В приведенной ниже таблице сравниваются физические константы гетероциклических соединений и бензола:

| | | | | | | |
|---------|------------|-------|------------|-------|-------------|-------|
| Бензол | n_D^{20} | 1,501 | d_4^{20} | 0,879 | η^{20} | 0,652 |
| Пиридин | n_D^{21} | 1,509 | d_4^{25} | 0,978 | η^{20} | 0,974 |
| Пиррол | n_D^{20} | 1,508 | d_4^{20} | 0,969 | — | — |
| Фуран | n_D^{19} | 1,422 | d_4^{20} | 0,937 | — | — |
| Тиофен | n_D^{20} | 1,525 | d_4^{20} | 1,062 | η^{22} | 0,638 |

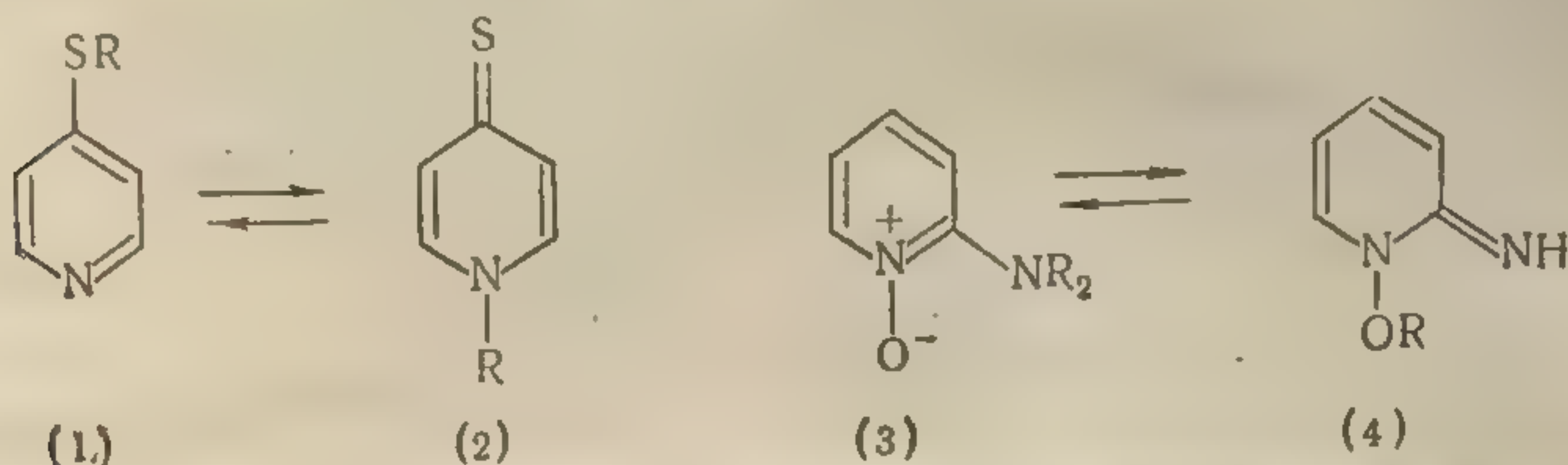
Дипольные моменты. Измерение дипольных моментов позволяет установить общее распределение заряда в молекуле. Например, было показано, что: 1) гетероатом азота в производных пиррола несет частичный положительный заряд (значение канонических структур 202, 203, стр. 164); 2) гетероатомы в пиронах-4 и тиапиронах-4 действуют как доноры электронов (см. каноническую форму 245, стр. 51); 3) положение 4 в пиридиновом ядре является электрононасыщенным, но электроны могут быть смещены или отщеплены от положения 4 в N-окси-4-пиридине (см. стр. 53).

Значения pK_a . Если кислота HA склонна к ионизации в соответствии с уравнением $HA \rightleftharpoons H^+ + A^-$, то ее сила определяется выражением

$$\frac{[H^+][A^-]}{[HA]} = K,$$

где K — константа диссоциации. Для удобства обычно приводятся значения $pK_a = -\lg K$. Силу основания В удобно выражать через величину K_a его сопряженной кислоты BH^+ : чем сильнее сопряженная кислота, тем слабее основание. Так, высокие значения pK_a соответствуют слабым кислотам и сильным сопряженным основаниям, а низкие значения pK_a — сильным кислотам и слабым сопряженным основаниям.

Основность гетероциклического атома азота зависит от плотности электронов у этого атома; так, изменения электронной плотности, обусловленные присутствием различных заместителей, можно определить путем измерения основности соответствующих соединений. Значения pK_a для пиридинов, азинов и азолов уже рассматривались (стр. 54, 133, 227).



Значения pK_a потенциально таутомерных соединений и соединений с однозначной структурой

| | |
|---|------|
| 4-Бензилмеркаптопиридин (1; $R = \text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) | 5,4 |
| 1-Метилпиридтион-4 (2; $R = \text{CH}_3$) | 1,4 |
| Пиридтион-4 (2; $R = \text{H}$) или 4-меркаптопиридин (1; $R = \text{H}$) | 1,5 |
| N-Окись 2-диметиламинопиридина (3; $R = \text{CH}_3$) | 2,3 |
| 1-Метоксипиридонимин-2 (4; $R = \text{CH}_3$) | 12,4 |
| N-Окись 2-аминопиридина (3; $R = \text{H}$) или 1-оксипиридонимин-2 (4; $R = \text{H}$) | 2,7 |

Измерения основности широко применяются для определения преобладающей структуры потенциально таутомерных соединений. Если pK_a и pK'_a — значения, соответствующие индивидуальным таутомерным формам, то константу равновесия таутомерии можно определить по уравнению

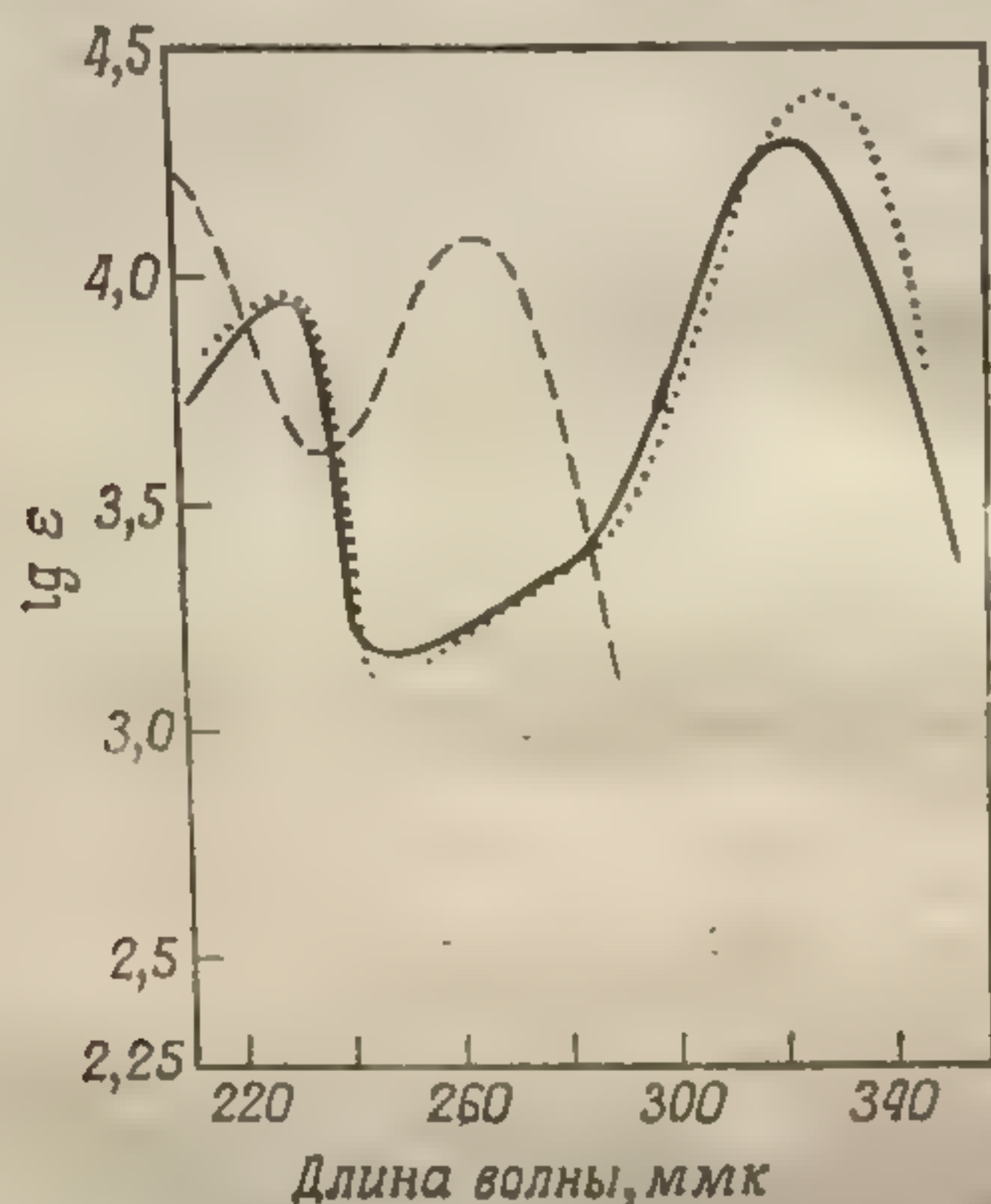
$$-\lg K_T = pK_a - pK'_a.$$

Алкилирование сравнительно мало изменяет значения pK_a , что позволяет определить константу таутомеризации. Например, значения pK_a , приведенные выше, показывают, что пиридтион-4 (2; $R = \text{H}$) и N-окись 2-аминопиридина (3; $R = \text{H}$) являются преобладающими таутомерными формами, существующими при равновесии ($1 \rightleftharpoons 2$; $R = \text{H}$) и ($3 \rightleftharpoons 4$; $R = \text{H}$), и что константы таутомеризации приблизительно равны 10^4 и 10^{10} соответственно.

Ультрафиолетовые спектры. Ультрафиолетовые спектры гетероциклических соединений, содержащих ароматические пяти- или шестичленные или и те и другие циклы, показывают полное сходство со спектрами соответствующих ароматических соединений ряда бензола (т. е. с тем же числом конденсированных ароматических ядер). Хотя проведено сравнительно мало систематических работ по выяснению влияния заместителей на спектры гетероциклических соединений, по всей вероятности, оно подобно влиянию, наблюдаемому в ряду бензола.

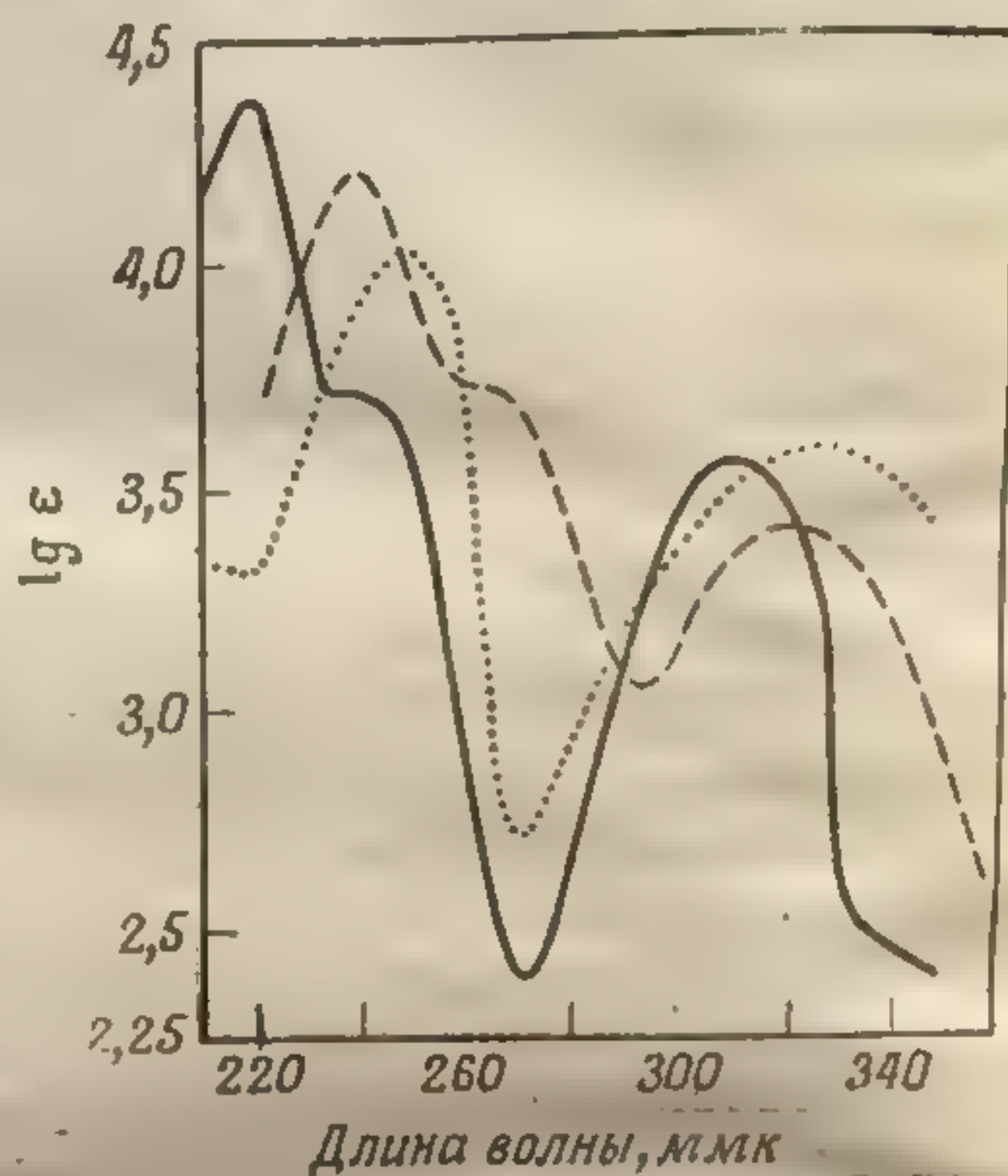
Ультрафиолетовые спектры применялись для исследования структуры потенциально таутомерных соединений. На рис. 1 и 2 показаны спектры соединений, для которых значения pK_a даны на стр. 257. Эти спектры показывают также, что существуют такие

потенциально таутомерные соединения, как пиридтион-4 и N-окись 2-аминопиридина. В принципе константы таутомеризации можно определить по ультрафиолетовым спектрам (так как



Р и с. 1. Ультрафиолетовые спектры пиридтиона-4, 1-метилпиридтиона-4 и 4-бензилтиопиридина.

— пиридтион-4 (2; $R = H$); 1-метилпиридтион-4 (2; $R = CH_3$); — — — 4-бензилтиопиридин (1; $R = CH_2C_6H_5$).

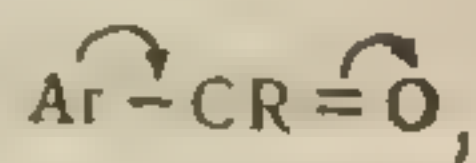


Р и с. 2. Ультрафиолетовые спектры N-окиси 2-аминопиридина, 1-метоксипиридон-2-имина и N-окиси 2-диметиламинопиридина.

— N-окись 2-аминопиридина (3; $R = H$); 1-метоксипиридон-2-имин (4; $R = CH_3$); — — — N-окись 2-диметиламинопиридина (3; $R = CH_3$).

алкилирование оказывает небольшое влияние на эти спектры), но практически это может быть сделано обычно только в тех случаях, если в равновесной смеси находится не менее 5% каждого изомера.

Инфракрасные спектры. Инфракрасные спектры появляются в тех случаях, когда электромагнитное излучение частотой $4000—400\text{ см}^{-1}$ поглощается молекулами, вызывая их колебание. Соединения, содержащие одинаковые заместители или одинаковые ароматические кольца, дают характеристические полосы. Влияние остатка молекулы на положение и интенсивность этих полос может дать сведения об относительной электронодонорной или электроакцепторной способности ароматических ядер. Например, характер двойной связи группы $C=O$ в таких соединениях, как



определяется электронодонорной способностью ядра Ag.

Ниже
тературные
нальные ра
нельзя тша
опубликова
Наибол
в настояще
редакцией 3

Более
циклических
времени из
(1950, Ма
конденсиро
Гартоу);
S и O (за
азинового
изводные,
тоу, Май
дины (1956
Эриксов
членные ге
кольцами
попорт);
часть III, I

В кни
том 4 пос
шестичлен
пятичлен
Помим
рекоменду
Пирад
ридин [75
[7], изохи
фенатриди

* Перв

ЛИТЕРАТУРА ПО ХИМИИ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Ниже делается попытка перечислить наиболее важные дополнительные литературные источники. Для экономии места на протяжении всей книги оригинальные работы приводятся только в тех случаях, когда за исследованием нельзя тщательно проследить по дополнительным источникам, т. е. если они опубликованы совсем недавно.

Наиболее полный обзор по химии гетероциклических соединений, имеющийся в настоящее время, — это серия сборников «Гетероциклические соединения» под редакцией Эльдерфилда (семь томов) *.

Более подробный обзор дается в еще незаконченной серии «Химия гетероциклических соединений» (28 томов) под редакцией Вайсбергера. К настоящему времени издано 14 томов: гетероциклические производные P, As, Sb, Bi и Si (1950, Манн); шестичленные гетероциклические соединения азота с четырьмя конденсированными кольцами (1951, Аллен); тиофен и его производные (1952, Гартоу); пятичленные гетероциклические соединения с атомами N и S или N, S и O (за исключением тиазолов) (1952, Бамбас); конденсированные пиридазиновые и пиразиновые структуры (1953, Симпсон); имидазол и его производные, часть I (1953, Гофман); конденсированные тиофены (1954, Гартоу, Майзель); индолы и карбазолы (1954, Сапптер, Миллер); акридины (1956, Ачесон); 1,2,3- и 1,2,4-триазины, тетразины и пентазины (1957, Эрикссон, Уайли, Уайстрач); феназины (1957, Суэн, Фелтон); шестичленные гетероциклические азотистые соединения с тремя конденсированными кольцами (1958, Аллен); S-триазины и их производные (1959, Смолин, Раппорт); пиридин и его производные (1960, часть I; 1961, часть II; 1962, часть III, Клингсберг).

В книге «Химия соединений углерода», изданной под редакцией Тодда, том 4 посвящен химии гетероциклических соединений; в части A дается обзор шестичленных колец, содержащих один гетероатом, и все типы трех-, четырех- и пятичленных колец. Части B и C готовятся к печати.

Помимо указанных источников, дающих достаточно полное представление, рекомендуется пользоваться следующими обзорами и статьями:

Пиридины [1, 42, 75, 82], соединения пиридиния [78], N-окиси [60, 71], пиперидины [75], хинолины [42, 45] (синтезы Скраупа) [49], 4- [28] и 8-оксихинолины [7], изохинолины [42, 45], гидрированные изохинолины [51, 52], акридины [81], фенатридины [6, 24, 80], 1,10-фенантролины (их хелатные соединения [16], соеди-

* Первые 6 томов этой серии изданы в русском переводе. — Прим. ред.

нения Райссерта [11], цианиновые красители [67], нафтиридины [22], пиридоколин [17], пироны [34], пираны [66, 86], гидрированные пираны [79, 88], спиропираны [30], кумарины [41] (по реакции Пехмана) [48], изокумарины [83, 85], дипирилены [37], флаван (метилирование ядра) [59], изофлаваны [63], ангидрооснования флавилия [90, стр. 318], биогенезис [106].

Пиразины [35], пиримидины [69, 72, 90, стр. 637, 94, 95], фталазины [29], циннолины [38], пурины [69, 90, стр. 637, 91, 94, 95], нуклеиновые кислоты [94], нуклеотиды [5], птеридины [33, 64, 74, 92], диоксаны [93], δ -сультоны и сультамы [13], фенотиазины [15], меламины [4].

Фураны [66, 76, 86, 96, 97], гидрированные фураны [79, 88, 89], тиофен [54, 98], тиофан [54], индол [34, 44] (перегруппировки) [87], индольные алкалоиды [58], оксиндол [40], карбазол [36], пиррольные пигменты (биогенезис) [65], порфирины [8, 77], хлорофилл [99], витамин B₁₂ [73], пирроколины и гидрированные пирроколины [31].

Имидазолы [43], гидрированные имидазолы [14], бензимидазолы [21], оксазолы [9, 39, 100, стр. 688], оксазолонны [27, 61, 100, стр. 688], оксазолины [27, 100, стр. 688], оксазолидины [18], оксазолидиндион-2,4 [3], тиазолы [53, 103], тиазол-идин [100, стр. 921], азлактоны [56], сидноны [57], γ -сультоны и сультамы [13], гидантоины [25], *виц*-триазолы [23], тетразолы [32], соли тетразолия [10], пенициллины [70, 100, стр. 440].

Эпоксисоединения [26, 50] (реакция Дарзенса) [9, 55], оксираны [20], β -лактоны [47], этиленимины [84, 102], β -лактамы [46, 84, 100, стр. 973], макролиды [90, стр. 524].

Ферроцен и родственные соединения [62], металлоорганические соединения [103, 104, 106].

Применение физических методов для определения структур [105].

ЛИТЕРАТУРА

1. Cook, Ed., Progress in Organic Chemistry, Vol. II, London, 1953, p. 156.
2. Cook, Ed., Progress in Organic Chemistry, Vol. IV, London, 1958, p. 217.
3. Clark-Lewis, Chem. Revs., 58, 63 (1958).
4. Bann, Miller, Chem. Revs., 58, 131 (1958).
5. Henderson, Le Page, Chem. Revs., 58, 645 (1958).
6. Eisch, Gilman, Chem. Revs., 57, 525 (1957).
7. Phillips, Chem. Revs., 56, 271 (1956).
8. Williams, Chem. Revs., 56, 299 (1956).
9. Ballester, Chem. Revs., 55, 283 (1955).
10. Nineham, Chem. Revs., 55, 355 (1955).
11. McEwen, Cobb, Chem. Revs., 55, 511 (1955).
12. Boyer, Canter, Chem. Revs., 54, 1 (1954).
13. Mustafa, Chem. Revs., 54, 195 (1954).
14. Ferm, Riebsomer, Chem. Revs., 54, 593 (1954).
15. Massie, Chem. Revs., 54, 797 (1954).
16. Brandt, Dwyer, Gyarfás, Chem. Revs., 54, 959 (1954).
17. Thyagarajan, Chem. Revs., 54, 1019 (1954).
18. Bergmann, Chem. Revs., 53, 309 (1953).

19. Bunnett, Zahler, Chem. Revs., 49, 273 (1951).
20. Gaylord, Becker, Chem. Revs., 49, 413 (1951).
21. Wright, Chem. Revs., 48, 397 (1951).
22. Allen, Chem. Revs., 47, 275 (1950).
23. Benson, Savell, Chem. Revs., 46, 1 (1950).
24. Theobald, Schofield, Chem. Revs., 46, 171 (1950).
25. Ware, Chem. Revs., 46, 403 (1950).
26. Swern, Chem. Revs., 45, 16 (1949).
27. Wiley, Bennett, Chem. Revs., 44, 447 (1949).
28. Reitsema, Chem. Revs., 43, 43 (1948).
29. Vaughan, Chem. Revs., 43, 447 (1948).
30. Mustafa, Chem. Revs., 43, 509 (1948).
31. Borrow, Holland, Chem. Revs., 42, 611 (1948).
32. Benson, Chem. Revs., 41, 1 (1947).
33. Cates, Chem. Revs., 41, 63 (1947).
34. Cavalieri, Chem. Revs., 41, 525 (1947).
35. Krems, Spoerri, Chem. Revs., 40, 279 (1947).
36. Campbell, Barclay, Chem. Revs., 40, 359 (1947).
37. Schönberg, Asker, Chem. Revs., 37, 1 (1945).
38. Leonard, Chem. Revs., 37, 269 (1945).
39. Wiley, Chem. Revs., 37, 401 (1945).
40. Sumpter, Chem. Revs., 37, 443 (1945).
41. Sethna, Chem. Revs., 36, 1 (1945).
42. Bergstrom, Chem. Revs., 35, 77 (1944).
43. Avantakrishnan, Venkataraman, Chem. Revs., 33, 47 (1943).
44. Order, Lindwall, Chem. Revs., 30, 69 (1942).
45. Manske, Chem. Revs., 30, 113 (1942).
46. Органические реакции, сб. 9, ИЛ, 1959, стр. 504.
47. Органические реакции, сб. 8, ИЛ, 1956, стр. 392.
48. Органические реакции, сб. 7, ИЛ, 1956, стр. 7.
49. Органические реакции, сб. 7, ИЛ, 1956, стр. 100.
50. Органические реакции, сб. 7, ИЛ, 1956, стр. 476.
51. Органические реакции, сб. 6, ИЛ, 1953, стр. 98.
52. Органические реакции, сб. 6, ИЛ, 1953, стр. 177.
53. Органические реакции, сб. 6, ИЛ, 1953, стр. 301.
54. Органические реакции, сб. 6, ИЛ, 1953, стр. 343.
55. Органические реакции, сб. 5, ИЛ, 1951, стр. 319.
56. Органические реакции, сб. 3, ИЛ, 1951, стр. 190.
57. Baker, Ollis, Quart. Rev., 11, 15 (1957).
58. Saxton, Quart. Rev., 10, 108 (1956).
59. Jain, Seshadri, Quart. Rev., 10, 169 (1956).
60. Katritzky, Quart. Rev., 10, 395 (1956).
61. Baltazzi, Quart. Rev., 9, 150 (1955).
62. Pauson, Quart. Rev., 9, 391 (1955).
63. Warburton, Quart. Rev., 8, 67 (1954).
64. Albert, Quart. Rev., 6, 197 (1952).

65. Maitland, Quart. Rev., 4, 45 (1950).
66. Jones, Taylor, Quart. Rev., 4, 195 (1950).
67. Hamer, Quart. Rev., 4, 327 (1950).
68. Schofield, Quart. Rev., 4, 382 (1950).
69. Lythgoe, Quart. Rev., 3, 181 (1949).
70. Cook, Quart. Rev., 2, 203 (1948).
71. Culvenor, Revs. Pur. Appl. Chem., 3, 83 (1953).
72. Brown, Revs. Pur. Appl. Chem., 3, 115 (1953).
73. Todd, Johnson, Revs. Pur. Appl. Chem., 2, 23 (1952).
74. Albert, Revs. Pur. Appl. Chem., 1, 51 (1951).
75. Wibaut, Chim. et ind., 63, 609 (1950).
76. Schmidt, Angew. Chem., 68, 175 (1956).
77. Zeile, Angew. Chem., 68, 193 (1956).
78. Kröhnke, Angew. Chem., 65, 605 (1953).
79. Paul, Angew. Chem., 63, 301 (1951).
80. Barber, Bretherick, Eldridge, Holt, Wragg, J. Soc. Chem. Ind., 69, 82 (1950).
81. Albert, The Acridines, Their Preparation, Properties, and Uses, Arnold, 1951.
82. Ferles, Jizba, Chemie Pyridinu, Czechoslovak Academy, Prague, 1957.
83. Kamal, Robertson, Tittensor, J. Chem. Soc., 1950, 3375.
84. King, J. Chem. Soc., 1949, 1318.
85. Johnston, Kaslow, Langsjoen, Shriner, J. Org. Chem., 13, 477 (1948).
86. Paul, Bull. soc. chim. France, 838 (1956).
87. Witkop, Bull. soc. chim. France, 423 (1954).
88. Mousseron, Jacquier, Bull. soc. chim. France, 18, 109 (1951).
89. Garnero, Benezet, Igolen, Bull. soc. chim. France, 18, 115 (1951).
90. Festschrift Arthur Stoll, Birkhäuser, Basel, 1957.
91. Wolstenholme, O'Connor, Eds., Ciba Foundation Symposium on the Chemistry and Biology of Purines, Churchill, Ltd., London, 1957.
92. Wolstenholme, Cameron, Eds., Ciba Foundation Symposium on the Chemistry and Biology of Pteridines, Churchill, Ltd., London, 1954.
93. Stumpf, Chemie und Anwendungen des 1:4-Dioxans, Verlag Chemie Weinheim, 1956.
94. Jordan, Ann. Rev. Biochem., 21, 209 (1952).
95. Schmidt, Ann. Rev. Biochem., 19, 149 (1950).
96. The Furans, American Chemical Society Monograph, Reinhold Publishing Corp., New York, 1953.
97. Cass, Ind. Eng. Chem., 40, 216 (1948).
98. Nord, Vaitiekunas, Owen, Fortschr. chem. Forsch., 3, 309 (1955).
99. Stoll, Wiedemann, Fortschr. chem. Forsch., 2, 538 (1952).
100. Clarke, Johnson, Robinson, Eds., The Chemistry of Penicillin, Princeton, 1949.
101. Prijs, Kartothek der Thiazolverbindungen (B. 1—4), S. Karger, Basel, 1951.
102. Bestian, Ann., 566, 210 (1950).

103 Krause, G.
lag von G.
104 Rochow, H.
Wiley, Inc.
105 Braude, N.
Methods. Ac
106 Sidgwick,
Press, Oxfor

1. Синтез произв
РЕМИОС, 9,
2 Лурье С. Н.
(1959).
3 Щукина М.
ские препараты
4 Терентьев
рольного ряда,
5 Ардашев Б.
(1954).
6 Hertog H. J.
Week., 52, 387
7 Швачкин Ю.
пиримидиновых
8 Adams R., G.
дов, Angew. C
9 Коробицын
кетонного ряда
10 Баранов С.
11 Кост А. Н., Е
27, 431 (1958).
12 Thomas K.,
Chem., 70, 719
13 Druey J., Пир
5 (1958).
14 Asinger F.,
гетероциклов,
15 Ioshida M.,
16, 571 (1958).
16 Жданов Ю.
родные произв
17 Lemperlt C.,
18 Китаев Ю. I
Э. Фишера, Ус
18*

103. Krause, Grosse, Die Chemie der Metall-organischen Verbindungen, Verlag von Gebrüder Borntraeger, Berlin, 1937.
104. Rochow, Hurd, Lewis, The Chemistry of Organometallic Compounds, Wiley, Inc., New York, 1957.
105. Braude, Nachod, Eds, Determination of Organic Structures by Physical Methods, Academic Press, Inc., New York, 1955.
106. Sidgwick, The Chemical Elements and Their Compounds, The Clarendon Press, Oxford, 1950.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Синтез производных индола из арилгидразонов (реакция Э. Фишера), РЕМИОС, 9, 7 (1959).
2. Лурье С. И., Чаман Е. С., Оксазолы (азлактоны), РЕМИОС, 9, 155 (1959).
3. Щукина М. Н., Сычева Т. П., Противотуберкулезные химиотерапевтические препараты, Хим. наука и пром., 4, 419 (1956).
4. Терентьев А. П., Яновская Л. А., Методы синтеза соединений пиррольного ряда, Успехи химии, 23, 697 (1954).
5. Ардашев Б. И., О механизме синтезов хинолинов, Успехи химии, 23, 45 (1954).
6. Hertog H. J., Реакции замещения у пиридина и N-окиси пиридина, Chem. Week., 52, 387 (1956).
7. Швачкин Ю. П., Методы синтеза гетероциклических конденсированных пиримидиновых систем, Успехи химии, 26, 824 (1957).
8. Adams R., Gianturco M., Новое в химии пирролизидиновых алкалоидов, Angew. Chem., 69, 5 (1957).
9. Коробицына И. К., Юрьев Ю. К., Фуранидоны в синтезе α -, β - и γ -дикетонов ряда фуранидина, Ученые записки Латв. унив., 15, 135 (1957).
10. Баранов С. Н., Химия птерицинов, Успехи химии, 27, 1337 (1958).
11. Кост А. Н., Ершов В. В., Синтез и свойства пиразолинов, Успехи химии, 27, 431 (1958).
12. Thomas K., Jerchel D., Введение заместителей в ядро пиридина, Angew. Chem., 70, 719 (1958).
13. Druey J., Пиридазин в синтезах лекарственных средств, Angew. Chem., 70, 5 (1958).
14. Asinger F., Thiel M., Простые синтезы и химическое поведение новых гетероциклов, Angew. Chem., 70, 667 (1958).
15. Ioshida M., Синтезы винилпиридина, J. Soc. Org. Synth. Chem. Japan, 16, 571 (1958).
16. Жданов Ю. А., Дорофеев Г. Н., Гетероциклические углерод-углеродные производные углеводов, Успехи химии, 27, 179 (1958).
17. Lempert C., Химия гликоциамидинов, Chem. Revs., 59, 667 (1959).
18. Китаев Ю. П., Синтезы гетероциклических соединений на основе реакции Э. Фишера, Успехи химии, 28, 336 (1959).

19. Татевосян Г. Т., Алкалоиды группы ибogaина, Успехи химии, 28, 990 (1959).
20. Kaufman J., Picard J., Фуроксаны, Chem. Revs., 59, 429 (1959).
21. Ардашев Б. И., Тертов Б. А., Некоторые вопросы химии хинолинов, Ученые записки Ростов/Дон унив., 60, 191 (1959).
22. Allen C., Антрахиноны — акридоны, Chem. Revs., 59, 983 (1959).
23. Schreiber T., Получение альдегидов ряда пиридина, Chem. listy, 54, 51 (1960).
24. Берлин Ю. А., Кост А. Н., Δ^3 -Пиперидины, Успехи химии, 29, 220 (1960).
25. Dimroth K., Ароматический характер пирилиевых солей, Angew. Chem., 72, 331 (1960).
26. Рубцов М. В., Михлина Е. Е., Яхонтов Л. Н., Химия производных хинуклидина, Успехи химии, 29, 174 (1960).
27. Okamoto T., Реакция N-алкоксипиридиниевых солей, J. Soc. Org. Synth. Chem. Japan, 19, 790 (1961).
28. Potts K., Химия 1,2,4-триазола, Chem. Revs., 61, 87 (1961).
29. Brown F., 4-Тиазолидиноны, Chem. Revs., 61, 463 (1961).
30. Вудворд Р. Б., Полный синтез хлорофилла, Хим. наука и пром., 6, 564 (1961).
31. Верещагин Л. И., Котляревский И. Л., Успехи в области синтеза алкилпиридинов, Успехи химии, 30, 982 (1961).
32. Иоффе Д. В., Эфрос Л. С., N-Окиси ароматических азотистых гетероциклов, Успехи химии, 30, 1325 (1961).
33. Dorn H., Hilgetag G., Rieche A., Строение и образование арилсульфоновых производных аминогетероциклов, Angew. Chem., 73, 560 (1961).
34. Шемякин М. М., Химия депсипептидов, Успехи химии, 31, 269 (1962).
35. Staab H. A., Синтезы гетероциклических амидов, Angew. Chem., 74, 407 (1962).
36. Stevens G., О синтезе некоторых азотсодержащих гетероциклов, Öster. Chem. Ztg., 63, 178 (1962).
37. Урбанский Т., Конформация некоторых гетероциклических соединений, Журн. Всесоюз. хим. об-ва им. Менделеева, 7, 396 (1962).
38. Шмитц С., Циклодiazометан, Журн. Всесоюз. об-ва им. Менделеева, 7, 343 (1962).
39. Простаков Н. С., Михеева Н. Н., Пространственное строение производных пиперидина, Успехи химии, 31, 1191 (1962).
40. Финкельштейн А. Н., Бойцов Е. Н., Молекулярное строение симм-триазина и его производных, Успехи химии, 31, 1496 (1962).
41. Balaban A. T., Nenitzescu C. P., Исследования в классе солей пири-
лия, Rev. chim., 6, 269 (1961).
42. Ohta Masaki, Успехи в гетероциклической химии, J. Soc. Org. Synth. Chem. Japan, 16, 186 (1958).

43. Юрьев Ю. К., Взаимные каталитические превращения гетероциклических соединений. Новые методы синтеза гетероциклических соединений, Ученые записки МГУ, 175, 159 (1956).

КИСЛОРОДСОДЕРЖАЩИЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ

44. Schmidt C. H., Новые достижения в химии фурана, Angew. Chem., 67, 317 (1955).
45. Перекалин В. В., Соколова Т. А., Димер кетена (дикетен), Успехи химии, 25, 11, 1351 (1956).
46. Мельников Н. П., Фурфурол, Хим. наука и пром., 2, 4, 425 (1957).
47. Зимаков П. В., Современные методы получения окиси этилена, Хим. наука и пром., 2, 1, 24 (1957).
48. Parker R., Isaacs N., Механизм эпоксидных реакций, Chem. Revs., 59, 4, 737 (1959).
49. Meerwein H., Delfs D., Morschel H., Полимеризация тетрагидрофуранов, Angew. Chem., 72, 24, 927 (1959).
50. Roberts J. C., Природные ксантоны, Chem. Revs., 61, 6, 591 (1961).
51. Nishihama J., Shono T., Фурфурол как сырье органической синтетической химии, J. Soc. Org. Synth. Chem. Japan, 19, 8, 561 (1961).
52. Домбровский А. В., Молекулярные соединения 1,4-диоксана, Успехи химии, 30, 12, 1453 (1961).

СЕРУСОДЕРЖАЩИЕ ГЕТЕРОЦИКЛЫ

53. Nord F., Vaitiekunas A., Owen C., Некоторые достижения в химии тиофена за последнее время, Fortschr. Chem. Forsch., 3, 2, 309 (1955).
54. Иоффе Д. В., Рачинский Ф. Ю., Тиоокиси алкиленов, Успехи химии, 26, 6, 678 (1957).
55. Becke-Goehring M., Шести- и восьмичленные циклы в химии серы, Angew. Chem., 73, 17/18, 589 (1961).
56. Юрьев Ю. К., Розанцев Э. Г., Насыщенные циклические сульфиды нефти и их синтез, Успехи химии, 31, 2, 168 (1962).

МЕТАЛЛООРГАНИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ

57. Уилкинсон Дж., Коптон Ф., Циклопентадиенильные и ареновые соединения металлов, Успехи химии, 31, 7, 838 (1962).
58. Wittig G., Строение комплексов и реакционная способность в металлоорганической химии, Angew. Chem., 70, 3, 65 (1958).
59. Несмеянов А. Н., Перевалова Э. Г., Новые ароматические системы, Хим. наука и пром., 3, 2, 146 (1958).

60. Несмеянов А. Н., Химия ферроцена, Хим. наука и пром., 7, 3, 249 (1962).
61. Mallis P. M., Гетероциклические борорганические соединения, Chem Revs., 62, 3, 223 (1962).
62. Fisher E., Соединения металлов с цикlopентадиеном и инденом, Angew. Chem., 67, 17/18, 475 (1955).
63. Williams R., Свойства металлопорфиринов, Chem. Revs., 56, 2, 299 (1956).
64. Plesske K., О различных функциональных производных ферроцена, Angew. Chem., 74, 10, 347 (1962).
65. Несмеянов А. Н., Перевалова Э. Г., Цикlopентадиенильные соединения металлов и родственные соединения, Успехи химии, 27, 1, 3 (1958).
66. Авраам Е. П., Ньютон Г. Г., Некоторые химические и биологические свойства новых антибиотиков группы пенициллина, Хим. наука и пром., 4, 394 (1956).

Предисловие

Литература

Предисловие

Предисловие

Глава 1. В

С

В

П

О

Н

Литература

Глава 2. Ш

Н

М

Б

Д

М

М

Д

Синтез

Зам

ро

Из

Из

Из

Из

Ра

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|--|----|
| Предисловие редактора русского издания | 5 |
| Литература | 7 |
| Предисловие редактора английского издания | 9 |
| Предисловие автора | 11 |
| Глава 1. Введение | 13 |
| Основные положения электронной теории в органической химии | 14 |
| Взаимосвязь между гетероциклическими и карбоциклическими ароматическими соединениями | 15 |
| Построение книги | 17 |
| Обозначения | 18 |
| Номенклатура | 19 |
| Литература | 22 |
| Глава 2. Шестичленные циклы с одним гетероатомом | 23 |
| Номенклатура и важнейшие соединения | 23 |
| Моноциклические соединения, содержащие атом азота | 23 |
| Бензопиридины | 25 |
| Другие конденсированные системы пиридина | 27 |
| Моноциклические системы, содержащие атом кислорода | 28 |
| Монобензпироны и соли пирилия | 29 |
| Дибензпироны и соли дибензпирилия | 31 |
| Синтезы циклов | 32 |
| Замыкание циклов, не включающее образования углерод-углеродной связи | 34 |
| Из пентен-2-дионов-1,5 | 34 |
| Из пентаатрионов-1,3,5 | 38 |
| Из пентандионов-1,5 | 39 |
| Из других 1,5-дизамещенных пентанов | 41 |
| Расширение цикла в циклопентанонах | 41 |

| | |
|--|----|
| Замыкание цикла с образованием углерод-углеродной связи | 41 |
| Образование связи C_3-C_4 при реакции карбонильной группы с бензольным кольцом | 41 |
| Другие методы образования C_3-C_4 -связи | 44 |
| Образование C_2-C_3 -связи | 45 |
| Синтезы с помощью реакции Дильса—Альдера | 46 |
| Пиролитические методы | 46 |
| Реакции ароматических колец | 46 |
| Общий обзор реакционной способности | 46 |
| Пиридины | 46 |
| Катионы пиридиния, пирилия и тиапирилия | 48 |
| Пиридоны, пироны и тиапироны | 49 |
| N-Окиси и N-амины | 51 |
| Влияние заместителей | 52 |
| Электрофильная атака на атом азота пиридина | 54 |
| Протонные кислоты | 54 |
| Ионы металлов | 55 |
| Активные галогениды и родственные соединения | 56 |
| Галогены | 57 |
| Реакции типа реакции Михаэля | 57 |
| Надкислоты | 57 |
| Сульфоназиды | 57 |
| Другие кислоты Льюиса | 58 |
| Электрофильная атака на углеродные атомы кольца | 58 |
| Нитрование | 58 |
| Сульфирование | 58 |
| Галогенирование | 59 |
| Меркурирование | 59 |
| Нитрозирование, азосочетание и реакции с альдегидами | 59 |
| Окисление | 60 |
| Нуклеофильная атака на углеродные атомы кольца | 60 |
| Гидроксильный ион | 60 |
| Алкоксильные ионы | 63 |
| Амины и амидные ионы | 64 |
| Сульфидные ионы | 65 |
| Хлорид-ионы | 65 |
| Металлоорганические соединения | 66 |
| Активированные метильные и метиленовые соединения | 67 |
| Ангидрооснования | 68 |
| Нитрильные ионы | 69 |
| Восстановление | 69 |
| Атаки свободных радикалов на углеродные атомы кольца | 70 |
| Атомы галогенов | 70 |
| Арильные радикалы | 70 |
| Алкильные радикалы | 70 |

| | |
|--|-----|
| Реакции димеризации | 70 |
| Другие реакции | 71 |
| Отщепление протона от атома азота кольца | 71 |
| Каталитическое гидрирование | 73 |
| Другие реакции | 73 |
| Реакции заместителей, связанных с ароматическими кольцами | 73 |
| Заместители у атома углерода | 73 |
| Общие положения | 75 |
| Влияние одного заместителя на реакционную способность другого | 75 |
| Реакции заместителей, не связанных непосредственно с гетероциклическим кольцом | 76 |
| Конденсированные бензольные кольца | 76 |
| Арильные группы | 78 |
| Алкильные группы | 79 |
| Атомы галогенов | 85 |
| Нитрогруппы | 87 |
| Алкокси- и ацилоксигруппы | 88 |
| Гидроксильные группы | 88 |
| Пиридоны, пироны и тиapiроны | 91 |
| Амино-, имино- и ациламиногруппы | 93 |
| Гидразинные группы | 97 |
| Меркапто- и тиокарбонильные группы | 98 |
| Сульфокислоты | 98 |
| Карбоновые кислоты | 98 |
| Альдегиды и кетоны | 101 |
| Винильные и этильные группы | 101 |
| Металлопроизводные | 101 |
| Замыкание цикла между двумя заместителями или между заместителями и углеродным атомом цикла, а также заместителем и атомом азота | 101 |
| Замещение у атома азота гетероциклического кольца | 103 |
| Перегруппировки | 103 |
| Отщепление заместителей у атома азота | 104 |
| Отщепление протона от заместителей у азота | 105 |
| Реакции заместителей у атома азота с электрофильными агентами | 105 |
| Другие реакции | 106 |
| Методы синтеза различных производных пиридина | 106 |
| Реакции неароматических гетероциклических соединений | 108 |
| Дигидропроизводные | 109 |
| Таутомерия | 109 |
| Ароматизация | 110 |
| Другие реакции | 110 |

| | |
|--|-----|
| Тetra- и гексагидропроизводные | 111 |
| Ароматизация | 111 |
| Размыкание цикла | 111 |
| Другие реакции | 112 |
| Стереохимия | 112 |
| Литература | 113 |
| Глава 3. Шестичленные циклы с двумя и более гетероатомами | 115 |
| Номенклатура и важнейшие соединения | 115 |
| Диазины | 115 |
| Бенздиазины | 118 |
| Другие конденсированные диазины | 118 |
| Триазины и тетразины | 119 |
| Оксазины и тиазины | 119 |
| Соединения, содержащие более одного гетероатома кисло-
рода или серы | 120 |
| Синтезы колец | 120 |
| Гетероатомы в положении 1,2 | 121 |
| Методы с использованием гидразина, гидроксиламина или
перекиси водорода | 121 |
| Другие методы | 123 |
| Гетероатомы в положении 1,3 | 123 |
| Тип $C-C-C+Z-C-Z$ | 124 |
| Тип $C-C-C-Z+C-Z$ | 124 |
| Тип $Z-C-C-C-Z+C$ | 126 |
| Тип $C-C-C-Z-C+Z$ | 126 |
| Гетероатомы в положении 1,4 | 126 |
| Тип $Z-C-C-Z+C-C$ | 127 |
| Тип $C-C-Z+C-C-Z$ | 129 |
| Тип $C-C-Z-C-C+Z$ | 130 |
| Тип $C-C-Z+C-C+Z$ | 130 |
| Тип $C-C-Z-C-C-Z$ | 130 |
| Соединения, содержащие три или четыре гетероатома | 130 |
| Гетероатомы в 1,2,3-положении | 130 |
| Гетероатомы в 1,2,4-положении | 131 |
| Гетероатомы в 1,3,5-положении | 131 |
| Тетразины | 131 |
| Реакции ароматических колец | 132 |
| Электрофильная атака на атомы азота кольца | 133 |
| Электрофильная атака на углеродные атомы кольца | 133 |
| Нуклеофильная атака на углеродные атомы кольца | 134 |
| Реакции заместителей в ароматических кольцах | 136 |
| Конденсированные бензольные кольца | 137 |

| | |
|---|-----|
| Арильные группы | 138 |
| Алкильные группы | 139 |
| Атомы галогенов | 140 |
| Нитро- и нитрозогруппы | 140 |
| Гидроксильные, алкоксильные и карбонильные группы | 141 |
| Аминогруппы | 142 |
| Группы, содержащие атом серы | 142 |
| Карбоновые кислоты, альдегиды и кетоны | 142 |
| Реакции неароматических соединений | 144 |
| Реакции, включающие возвращение к типовой структуре | 144 |
| Ароматизация | 144 |
| Другие реакции | 145 |
| Литература | 145 |
|
Глава 4. Пятичленные кольца с одним гетероатомом | 146 |
| Номенклатура и важнейшие соединения | 146 |
| Ароматические моноциклические соединения | 148 |
| Неароматические моноциклические соединения | 150 |
| 2,3-Бензопроизводные | 152 |
| 3,4-Бензопроизводные | 153 |
| Дибензопроизводные | 153 |
| Другие соединения с конденсированными кольцами | 153 |
| Синтезы из ациклических соединений | 153 |
| Образование только C—Z-связи | 155 |
| Образование C ₃ —C ₄ -связи | 159 |
| Другие синтезы с образованием C ₃ —C ₄ -связи | 162 |
| Образование C ₂ —C ₃ -связи | 163 |
| Одновременное образование C ₂ —C ₃ - и C ₄ —C ₅ -связей | 164 |
| Реакции ароматического ядра | 164 |
| Общие положения | 164 |
| Реакции с электрофильными агентами | 166 |
| Легкость реакции | 166 |
| Ориентация | 167 |
| Нитрование | 167 |
| Сульфирование | 168 |
| Галогенирование | 168 |
| Ацилирование | 169 |
| Алкилирование | 170 |
| Реакции с альдегидами и кетонами | 171 |
| Реакция Манниха | 174 |
| Ионы диазония | 174 |
| Нитрозирование | 174 |
| Меркурирование | 175 |

| | |
|---|-----|
| Реакции с кислотами | 175 |
| Окисление | 177 |
| Другие реакции ароматических колец | 179 |
| Реакции с отщеплением протона в пирролах | 179 |
| Каталитическое и химическое восстановление | 181 |
| Другие реакции с нуклеофильными агентами | 182 |
| Реакции свободных радикалов | 183 |
| Реакция Дильса — Альдера | 184 |
| Реакции заместителей, находящихся в ароматических кольцах | 184 |
| Соединения с конденсированными бензольными кольцами | 184 |
| Алкильные группы | 187 |
| Атомы галогенов в ядре | 187 |
| Нитрогруппы | 188 |
| Нитрозогруппы | 189 |
| Сульфокислотные группы | 189 |
| Ртутные соединения | 190 |
| Галогено-, окси- и аминотетильные группы | 190 |
| Карбоновые кислоты | 192 |
| Альдегиды и кетоны | 193 |
| Винильные группы | 193 |
| N-Замещенные пирролы | 194 |
| Реакции окси- и аминопроизводных и родственных им соединений | 195 |
| Реакции оксисоединений | 198 |
| Реакции анионов | 199 |
| Реакции карбонильных соединений | 200 |
| Восстановление карбонильных и гидроксильных соединений | 203 |
| Другие реакции кольца | 204 |
| Амино- и иминосоединения | 206 |
| Тиокарбонильные соединения | 207 |
| Реакции других неароматических соединений | 207 |
| Пирроленины и индоленины | 207 |
| Тиофенсульфоны | 208 |
| Дигидросоединения | 209 |
| Тетрагидросоединения | 210 |
| Литература | 210 |
| Глава 5. Пятичленные циклы, содержащие два и более гетероатомов | 212 |
| Номенклатура и важнейшие соединения | 212 |
| Моноциклические соединения, содержащие в качестве гетероатомов только азот | 212 |
| Моноциклические соединения, содержащие гетероатомы азота и кислорода или серы | 213 |
| Моноциклические производные, содержащие в качестве гетероатома только кислород или серу | 214 |

| | |
|---|-----|
| Полициклические производные | 215 |
| Синтезы колец | 216 |
| Гетероатомы в положении 1,2 | 217 |
| Образование 1,5- и 2,3-связей | 218 |
| Образование 2,3- или 1,5-связи | 218 |
| Образование 1,5- и 3,4-связей | 219 |
| Гетероатомы в положении 1,3 | 220 |
| Образование 1,5- и 3,4-связей | 220 |
| Образование 1,5- и 2,3-связей | 220 |
| Образование 1,2- и (или) 2,3-связей | 223 |
| Соединения, содержащие три и более гетероатомов | 223 |
| Гетероатомы в 1,2,3-положении | 224 |
| Гетероатомы в 1,2,4-положении | 225 |
| Гетероатомы в 1,2,3,4-положении | 225 |
| Гетероатомы в 1,2,3,4,5-положении | 225 |
| Реакции ароматических колец | 225 |
| Электрофильная атака на азотный атом кольца, связанный | |
| двойными связями | 226 |
| Протонные кислоты | 227 |
| Ионы металлов | 227 |
| Алкилгалогениды и родственные соединения | 227 |
| Ацилгалогениды | 228 |
| Другие реакции | 228 |
| Электрофильная атака на углеродные атомы кольца | 229 |
| Легкость реакции | 229 |
| Ориентация | 230 |
| Влияние заместителей | 230 |
| Нитрование и сульфирование | 231 |
| Галогенирование | 231 |
| Меркурирование | 232 |
| Алкилирование | 232 |
| Ацилирование | 233 |
| Альдегиды и кетоны | 233 |
| Азотистая кислота и нитрозосоединения | 233 |
| Соли диазония | 233 |
| Окисление | 234 |
| Нуклеофильная атака на углеродные атомы кольца | 234 |
| Гидроксильные и алкоксильные ионы | 234 |
| Амины | 235 |
| Восстановление | 236 |
| Перегруппировки | 236 |
| Другие реакции | 237 |
| Другие реакции ароматических колец | 237 |
| Нуклеофильные атаки на NH-группы кольца | 237 |
| Реакции свободных радикалов | 237 |

| | |
|--|------------|
| Отщепление азота | 238 |
| Реакции заместителей, связанных с ароматическим кольцом | 238 |
| Заместители у углеродного атома | 238 |
| Конденсированные бензольные кольца | 239 |
| Арильные группы | 239 |
| Алкильные группы | 240 |
| Атомы галогенов | 241 |
| Нитрогруппы | 242 |
| Гидроксильные группы | 242 |
| Аминогруппы | 244 |
| Меркаптогруппы | 244 |
| Сульфогруппы | 245 |
| Карбоксильные и другие группы | 245 |
| Заместители при атоме азота кольца | 245 |
| Реакции неароматических соединений | 245 |
| Дигидросоединения | 246 |
| Реакции тетрагидросоединений | 247 |
| Неароматические производные азолонов | 247 |
| Литература | 248 |
| Глава 6. Гетероциклические соединения с тремя, четырьмя, семью и более членами | 249 |
| Трехчленные кольца с одним гетероатомом | 249 |
| Получение | 250 |
| Реакции | 250 |
| Трехчленные циклы, содержащие два гетероатома | 252 |
| Четырехчленные кольца, содержащие один гетероатом | 252 |
| Получение | 253 |
| Реакции | 253 |
| Четырехчленные циклы, содержащие два гетероатома | 254 |
| Циклы с семью и более членами | 254 |
| Семичленные циклы | 256 |
| Восьмичленные циклы | 257 |
| Литература | 258 |
| Глава 7. Гетероциклические кольца, содержащие кроме азота, кислорода и серы другие элементы | 259 |
| Водород | 259 |
| Соединения металлов | 259 |
| Борорганические соединения | 260 |
| Кремний-, германий- и оловоорганические соединения | 262 |
| Соединения фосфора, мышьяка, сурьмы и висмута | 262 |
| Соединения селена и теллура | 264 |
| Соединения галогенов | 265 |
| Литература | 265 |

Глава 8. Физические свойства
 Темп.
 Плотн.
 Дипол.
 Знач.
 Ультр.
 Инфр.
 Лито.

Литература

| | |
|---|-----|
| Глава 8. Физические свойства | 266 |
| Температуры плавления и кипения некоторых гетероцикличе-
ских соединений | 267 |
| Показатель преломления, удельный вес и вязкость | 268 |
| Дипольные моменты | 268 |
| Значения pK_a | 269 |
| Ультрафиолетовые спектры | 270 |
| Инфракрасные спектры | 271 |
| Литература по химии гетероциклических соединений | 272 |
| Литература | |

А. КАТРИЦКИЙ, Дж. ЛАГОВСКАЯ

**Химия
гетероциклических соединений**

Редактор В. Н. ШЕМАНИНА
Художник М. Л. Компанеев
Технический редактор В. П. Сизова

Сдано в производство 4/VI 1963 г.
Подписано к печати 27/XI 1963 г.
Бумага $60 \times 90^{1/16} = 9,0$ бум. л.
18,0 печ. л.

Уч.-изд. л. 17,6 Изд. № 3/С637
Цена 1 р. 43 к. Зак. № 1456

ИЗДАТЕЛЬСТВО
ИНОСТРАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ
Москва, 1-й Рижский пер., 2

Типография № 2 им. Евг. Соколовой
УЦБ и ПП Ленсовнархоза
Ленинград, Измайловский пр., 29

СКАЯ

нений

И НА
ее
Сизова

963 г.

963 г.

л.

1637

1456

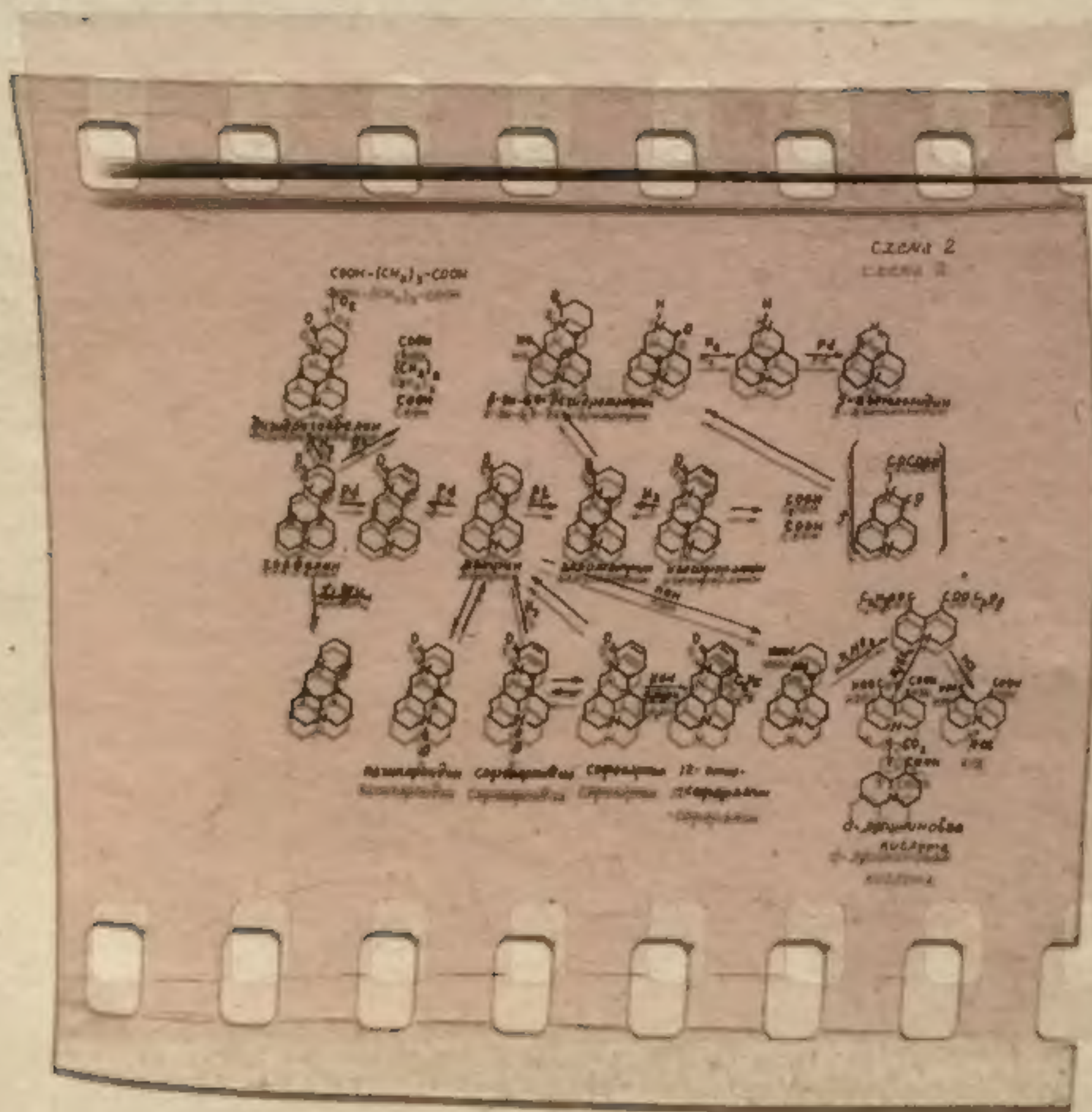
ТУРЫ

л., 2

околовой

оза

пр., 29



1 p. 43 R

14

JOHN COLEMAN